

D. Pfeifer

1962

Aus dem Institut für medizinische Mikrobiologie der
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
(Direktor: Prof. Dr. P. Klein)

BEEINFLUSSUNG DES SAUERSTOFFVERBRAUCHS DURCH NUKLEINSÄUREN

DARGESTELLT MIT LEBERHOMOGENATEN

SOWIE DIE BEEINFLUSSUNG DES ALLYLALKOHOLSCHADENS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

DIETER PFEIFER

aus Eger



MAINZ 1962

Dekan: Professor Dr. H. Bredt
Referent: Professor Dr. Dr. G. Gillissen
Korreferent: Professor Dr. P. Klein
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1962

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALT

- I. Einleitung und Ziel der Arbeit
- II. Die experimentelle Leberschädigung

Eigene Versuche

- III. Material und Methoden
- IV. Ergebnisse
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0095

I. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Zugabe von Nukleinsäure und deren Bausteinen zu einem Nährmedium von Bakterien kann eine Stoffwechselbeeinflussung der Zellen zur Folge haben. Dies wurde am Beispiel der Milchsäurebakterien demonstriert (Knüsel 54).

Ferner wurde verschiedentlich darauf hingewiesen, daß Hydrolysate von Leberextrakten einen mit Tetrachlorkohlenstoff, Arsenobenzol oder Allylalkohol gesetzten Leberschaden günstig beeinflussen (Stille u. Wachter 84, 85, 97, Eger 25). Da solche Leberhydrolysate reich an Purinen und Pyrimidin sind (Schwietzer 81), sollte untersucht werden, ob weitaus gereinigte Fraktionen von DNS aus Leber einen entsprechenden Effekt haben.

II. DIE EXPERIMENTELLE LEBERSCHÄDIGUNG

(Kurze literarische Übersicht)

Bei einem Vergleich der verschiedenen Methoden einer experimentellen Leberparenchymschädigung bestehen erhebliche Schwierigkeiten. Um bei der Leberparenchymschädigung zu experimentell und statistisch einigermaßen befriedigenden Ergebnissen zu gelangen, müssen wir an sie in bezug auf ihre Auswertbarkeit eine Reihe strenger Kriterien anlegen. Es ist nicht immer leicht zu übersehen, auf welche Weise eine Leberparenchymschädigung durch diätetische Faktoren zustandekam, da zweifellos unter anderem auch Unterschiede in der Tierart und der Zusammensetzung des Futters eine Rolle spielen. Im folgenden sei auf die wichtigsten Möglichkeiten einer experimentellen Leberschädigung kurz eingegangen.

Man kann nach dem Entstehungsmodus heute im wesentlichen vier Methoden einer experimentellen Leberparenchymschädigung unterscheiden:

1. Leberparenchymschädigung durch geeignete Diäten
2. Nekroseerzeugung durch Unterbindung der Arteria hepatica
3. Leberparenchymverlust durch partielle Hepatektomie
4. Nekroseerzeugung durch Intoxikation.

1. Diätetische Leberparenchymschäden

Bei der zentralen Stellung, die die Leber im Stoffwechselgeschehen des Organismus einnimmt, wird es verständlich, daß man mit einer Diät, in der

bestimmte Stoffe fehlen oder einseitig angereichert sind, Leberparenchymschäden erzeugen kann.

Für die Entstehung und Verhütung der Schädigung spielen die schwefelhaltigen Aminosäuren Cystin und Methionin mit ihren SH-Gruppen eine wichtige, aber nicht die einzige und immer ausschlaggebende Rolle (Eger 24).

Die große Anzahl der Stoffe zu nennen, die Leberschädigungen erzeugen, würde zu weit führen. Es sei besonders auf die ältere Zusammenfassung von Petri (71) und auf die neuere von Kettler (53) von 1954 verwiesen.

Nach den Untersuchungen von Schwarz (78,79) sind nekrogene Diäten nur dann wirksam, wenn Cystin und Vitamin E gleichzeitig fehlen, während andererseits jede dieser Substanzen für sich allein einen Leberschutz ausübt.

Eine einseitige Änderung in einer Diät kann schon eine derartige Verschiebung im Gesamtkomplex der Stoffwechselreaktionen hervorrufen, daß Stoffe, die sich unter anderen Bedingungen bei einer einseitigen Zufuhr als schädlich erweisen, dann eine Schutzwirkung ausüben können und ebenso umgekehrt.

Das bekannteste und am besten untersuchte Beispiel hierfür ist das Methionin. Eger (24,25) zeigte, daß Methionin, während es im präventiven Allylalkoholtest eine Leberschutzwirkung entfaltet, zu einer Vergrößerung der Nekrosfelder führt, wenn die Tiere vor der Methioningabe vergiftet wurden. Dem gegenüber behält Cystin auch unter diesen Bedingungen seine gute nekrotrope Wirkung bei. Aus diesem Verhalten lassen sich naturgemäß therapeutische Konsequenzen ableiten. Entscheidend für die nekrotrope Wirkung der schwefelhaltigen Aminosäuren ist wahrscheinlich die Sulfhydrylgruppe, die bei Methionin erst nach Demythylierung wirksam werden kann. Der Umbau des Methionins scheint jedoch an eine voll funktionsfähige Leber gebunden zu sein. Die Methylgruppe scheint also eine Belastung für den nekrotropen Effekt darzustellen.

Auch ist die therapeutische Wirkung des Methionins nur dann gewährleistet, wenn gleichzeitig die übrigen essentiellen Aminosäuren in einem wohlabgewogenen Verhältnis zugeführt werden. Die alleinige Gabe einer Aminosäure oder von Methionin widerspricht den fundamentalsten Ansprüchen des Organismus (Siede 82). Bei alleiniger zu hoch dosierter Gabe von Methionin entwickeln sich unter Umständen gefährliche Störungen des Aminosäurenstoffwechsels, es kann zu einer Gleichgewichtsverschiebung der Wirkstoff-Hemmstoff-Funktion der Aminosäuren ("biological competition") (Wolley 100), zu einer Störung der Verwertbarkeit des Eiweißes, zur Blockierung des bei der Aufnahme der Aminosäuren in der Zelle wirksamen Systems (Lang 57)

und sogar zu Leberzellnekrosen (Heller u. Krause 49) kommen. Auch Cystin zeigt in sehr hohen Dosen, die etwa das 10 - 100-Fache der physiologischen Zufuhr betragen, toxische Wirkungen auf das Leberparenchym. Die Lebern sehen hierbei aus wie etwa nach Einwirkung von Phosphor oder Tetrachlorkohlenstoff (Lang 57).

In diesem Zusammenhang drängt sich die Vorstellung auf, daß hier ein sehr komplexer Funktionsablauf, bei dem möglicherweise nicht so sehr das Fehlen oder die einseitige Zufuhr eines Nahrungsstoffes, sondern die Verschiebung der Relation der Stoffe zueinander über ein bestimmtes Maß hinaus die entscheidende Rolle spielt, stattfindet. Bei diesen Vorgängen kommt den Aminosäuren Cystin und Methionin sowie dem Vitamin E eine wesentliche Bedeutung zu. Andererseits kann man die Diätnekrosen nicht nur auf den Mangel oder Überschuß an diesen Stoffen zurückführen. Auch Antibiotica können die Diätnekrosen im therapeutischen Sinne günstig beeinflussen, wie György (43.44) und Eger (20) nachgewiesen haben. György führt zur Erklärung der hepatotropen Wirkung der Antibiotica drei Möglichkeiten an:

1. Zufuhr einer fehlenden nekrogenen Substanz,
2. ein direkter Einfluß auf die Stoffwechselfunktionen,
3. ein antibakterieller Effekt auf die Darmflora.

György hält die dritte Annahme für die wahrscheinlichste. Er versuchte, diese Vermutung experimentell zu untermauern und weist darauf hin, daß Penicillin in seinen Versuchen bei subkutaner Applikation kaum, oral jedoch gut wirksam ist. Schließlich kommt jedoch auch György nicht an der Tatsache vorbei, daß nicht alle Antibiotica einen antinekrogenen Effekt zeigen und im Grunde dasselbe tun wie Cystin, Methionin und Vitamin E, letztere Stoffe aber mit einer antibakteriellen Wirkung schwerlich etwas zu tun haben können. Er stellte weiterhin an diätetisch hervorgerufenen Fettlebern einen deutlichen lipotropen Effekt des Aureomycins und des Tetramycins fest. Wenn er weiterhin einen Einfluß dieser Antibiotica auch auf Nierenschäden mitteilt, ist nicht mehr ganz verständlich, warum dieser Autor die bakteriostatische Wirkung dieser Antibiotica im Zusammenhang mit den diätetisch erzeugten Leberschäden so in den Vordergrund seiner Betrachtungsweise stellt. Er betont jedoch immer wieder, daß diese Hypothese ernstlich in Erwägung gezogen werden muß.

Im Gegensatz hierzu gibt Eger (20) dem Gedanken an einen direkten Einfluß der Antibiotica auf die Stoffwechselfunktionen den Vorzug. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung führt er auch die Schädigungsursache bei den nekrogenen Diäten auf einen direkten Angriff am Stoffwechsel zurück.

2. Die Nekroseerzeugung durch Unterbindung der Arteria hepatica

Durch Unterbindung der Arteria hepatica lassen sich Leberparenchymschäden im Sinne einer Nekrose hervorrufen.

Haberer (45) forderte 1906 für die Auswertbarkeit der Befunde, die bei einer Unterbindung der Arteria hepatica erhoben werden können, aseptische Operationsbedingungen und nachträgliche Injektion der arteriellen Lebergefäße mit Teichmannscher Masse, um die oft nur sehr schwer überblickbaren topographischen Verhältnisse im Zuflußgebiet der Arteria hepatica propria entsprechend berücksichtigen zu können. Da die Autoren, die sich vor ihm mit der Unterbindung der Arteria hepatica beschäftigt hatten, wie Simon (83) 1828 an Tauben, Kottmeier (55) 1857 an Fröschen und Kaninchen, Betz (5) 1863, Asp (3) 1873, Bock und Hoffmann (8) 1874, Cohnheim und Litten (16) 1876 am Kaninchen, Stolnikow (86) 1882 am Hund, Litten (59) 1890, Arthaud und Butte (2) 1890, Hahn, Massen, Nencki und Pawlow (46) 1893, Janson (51) 1895, Ehrhardt (26) 1903, Tischner (93) 1904, recht unterschiedliche, sich zum Teil widersprechende Versuchsergebnisse erhalten hatten, versuchte Haberer (45) die Bedingungen, die für die unterschiedlichen Ergebnisse maßgebend waren, zu klären. Er kontrollierte als erster systematisch unter aseptischen Operationsbedingungen und mit Hilfe der postmortalen Injektion des arteriellen Systems der Leber die Wirkung der Unterbindung an verschiedenen Stellen des arteriellen Zuflusses der Leber. Er weist im Hinblick auf die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Voruntersucher darauf hin, daß man sich bei der Operation leicht über den Gefäßast, den man unterbunden hat, täuschen kann und daß dieser Irrtum auch nach dem Tode des Tieres durch einfache Präparation nicht immer erkannt wird. Die Erklärung hierfür liegt darin, daß die an sich nicht immer einfachen anatomischen Verhältnisse durch Verwachsungen, welche sich sekundär im Operationsgebiet ausbilden, sehr kompliziert werden können. Davon konnte sich Haberer durch Injektion des arteriellen Gefäßsystems überzeugen. Auch Fehler in der Technik wie das Mitfassen von Venen oder von Gallengängen in der Ligatur kommen auf diese Weise ans Licht.

Haberer kontrollierte die makroskopischen und mikroskopischen pathologisch-anatomischen Befunde nach der Unterbindung des arteriellen Leberzuflusses bei folgenden Versuchsanordnungen:

1. Unterbindung der Arteria hepatica communis im unpaaren Hauptstamme,
2. Unterbindung der Arteria hepatica propria vor der Abgabe der Arteria gastrica dextra,

3. Unterbindung der Arteria hepatica propria nach der Abgabe der Arteria gastrica dextra, beziehungsweise wurden ihre für die Versorgung der Leber bestimmten Äste einzeln aufgesucht und unterbunden,
4. Unterbindung einzelner Endäste der Arteria hepatica propria.

Die Tiere, bei denen der unpaare Hauptstamm der Arteria hepatica communis unterbunden worden war, machten, als sie sich von dem Operationschock erholt hatten, einen unauffälligen Eindruck und zeigten normale Freßlust. Keines der Tiere hatte einen Ikterus. Die Leber war normal groß, hatte eine vollkommen glatte Oberfläche und normale Konsistenz und Farbe. Auf der Schnittfläche war die Acinuszeichnung deutlich sichtbar. Die mikroskopische Untersuchung ergab vollkommen normale Verhältnisse. Bei dieser Unterbindung bleibt eine ausreichende arterielle Blutversorgung erhalten, insofern als der Blutstrom der Arteria gastroduodenalis und der Arteria gastrica dextra umkehrt und der Leberarterie arterielles Blut zuführt.

Durch Unterbindung der Arteria hepatica propria vor Abgabe der Arteria gastrica dextra wird im Gegensatz zu den Verhältnissen nach Unterbindung der Arteria hepatica communis auch noch die Arteria gastroduodenalis ausgeschaltet.

Diese Operation wurde von den Tieren meist vertragen. Bei der Obduktion zeigte die Leber meist ein normales Bild. Histologisch fanden sich an einzelnen Stellen Veränderungen im Sinne einer Nekrose. Ikterus trat nie auf. Der Darminhalt zeigte normale gallige Färbung.

Wurde durch Unterbindung des noch ungeteilten Stammes der Arteria hepatica propria unmittelbar nach Abgang der Arteria hepatica dextra oder Unterbindung aller in die Leber eintretenden arteriellen Äste nahe der Leberoberfläche eine vollständige Ausschaltung der Leberarterie bewirkt, so trat in vielen Fällen der Tod als unmittelbare Operationsfolge ein. Die Tiere, die die Operation überlebten, erholten sich nicht mehr, sondern verendeten am Tage nachher oder zwei bis längstens drei Tage post operationem.

Der Obduktionsbefund der Lebern zeigte multiple Nekrosen. Bei einigen Tieren war die gesamte Leber in eine nekrotische Masse umgewandelt. Diese Tiere hatten einen ausgeprägten Ikterus. Im histologischen Bild fanden sich inselförmige Partien normalen Lebergewebes, in denen sich meist schon makroskopisch eine hochgradige Stauung erkennen ließ. Mit Hilfe der Injektion konnte in allen diesen Fällen sichergestellt werden, daß kein einziger arterieller Ast in die Leber eintrat.

Die Tiere, die die Operation überlebten und später getötet wurden, hatten keinen Ikterus. Der Leberbefund war makroskopisch und mikroskopisch normal oder es fanden sich bei unauffälligem makroskopischem Aussehen mikroskopisch Veränderungen im Sinne einer Nekrose. Seltener fielen letztere schon makroskopisch auf.

Wenn sich bei den Injektionen des Gefäßsystems der die Operation überlebenden Tiere die Leberarterie als vollkommen ausgeschaltet erwies, so füllten sich doch arterielle Äste bei der Injektion, die von auffallend starken Arteriae phrenicae abgehend durch das Ligamentum coronarium hepatis durchtraten und bis in die Glisson'sche Kapsel verfolgt werden konnten.

Die Unterbindung eines einzigen Astes der Arteria hepatica propria vertrugen Hunde und Katzen fast immer, dagegen führte sie bei Kaninchen zur Totalnekrose des zugehörigen Lebertells, die den Tod des betreffenden Versuchstieres herbeiführte, falls das nekrotische Areal nicht durch Adhäsionen von der freien Bauchhöhle abgekapselt wurde. Haberer nahm an, daß dieser eigentümliche Befund dadurch zu erklären sei, daß bei Kaninchen die rechte und die linke Leberhälfte in ihrer Gefäßversorgung beinahe vollständig getrennt ist, was den entscheidenden Unterschied gegenüber den anderen Versuchstieren ausmacht. Haberer sieht die Hauptfunktion der Arteria hepatica in der arteriellen Blutversorgung und deutet die bei seinen Untersuchungen erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde in Übereinstimmung mit seinen Voruntersuchern allein als Folge einer Hypoxämie des Leberparenchyms.

Eine kritische Betrachtung der experimentellen Befunde nach Unterbindung der Arteria hepatica läßt jedoch Zweifel an dieser Auffassung aufkommen. Die Berücksichtigung der Kreislaufverhältnisse und der Sauerstoffversorgung rückt andere Momente in den Vordergrund der Erörterungen.

Man muß nach Untersuchungen von MacLeod und Pearce (62), sowie Butt (12), Schwiegh (80) und Brugel (10) annehmen, daß 75% des Blutes, das die Leber passiert, über die Pfortader fließt, während die Arteria hepatica nur 25% zuführt. Ein auffallender Unterschied zwischen dem Blut der Arteria hepatica und dem der Vena portae besteht auch im Sauerstoffgehalt bzw. in der Sauerstoffsättigung.

Schwiegh (80) kam bei Untersuchungen zu der Auffassung, daß der Sauerstoffbedarf der Leber zu 40 - 50% durch die Pfortader gedeckt wird. Nach diesen Befunden wird die Sauerstoffversorgung des Lebergewebes durch Ausschaltung der Vena portae mittels einer extra-hepatischen Anastomose um über 50% erniedrigt. Ellis (28) weist 1952 darauf hin, daß nach einer derartigen

Operation lediglich eine Parenchymfibrose ohne wesentliche Störungen der Leberfunktion zu beobachten ist.

Markowitz, Rappaport und Scott (65) beobachteten mehr oder weniger zufällig, daß ihre Versuchstiere die Unterbindung der Arteria hepatica dann überlebten, wenn ihnen nach der Operation Penicillin verabreicht wurde. Davis und Mitarbeiter (18), Tanturi und Mitarbeiter (89), Fraser und Mitarbeiter (40), sowie Grindley und Mitarbeiter (42) konnten diese Versuchsergebnisse mehrfach bestätigen. Fitts und Mitarbeiter (36) konnten mit Aureomycin ganz ähnliche, zum Teil noch ausgeprägtere Ergebnisse erzielen. Sie erhielten höhere Überlebensquoten.

Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Nekroseverhütung durch Antibiotica und damit auch der Nekroseentstehung nach Unterbindung der Arteria hepatica kamen die amerikanischen Untersucher zu der im folgenden dargestellten Hypothese.

Nach den Befunden von Wohlbach und Saiki (99) 1909, die von Ellis und Dragstedt (28) bestätigt wurden, war bekannt, daß in der Leber normalerweise anaerobe Bazillen vorhanden sind. Durch die Verminderung des arteriellen Zuflusses nach Unterbindung der Arteria hepatica sollten die Bakterien in den vermindert durchbluteten Gewebsbezirken mit ihrer geringeren Sauerstoffsättigung vermehrt ihre Toxine entwickeln, die für die Nekrosen verantwortlich sein sollten, durch die die Tiere ad exitum kamen. Diese Erklärung schien durch Untersuchungen von Tanturi und Mitarbeitern (89) sowie Anderson und Tanturi (1) gestützt zu werden. Sie fanden nach der Unterbindung der Arteria hepatica eine Vermehrung der Lecithinase, eines Enzyms, das mit dem α -Toxin von Clostridium perfringens Typ A identisch ist. Sein vermehrtes Vorkommen soll durch ein gesteigertes Wachstum dieser Bakterien nach Ligatur der Arteria hepatica bedingt sein. Auch bei dieser Hypothese liegt das Primat der Schädigung in einer unzureichenden Sauerstoffzufuhr. Auch berichteten Narath (68), Naegele und Meythaler (67), Schilling und Mitarbeiter (76) sowie Mallet-Guy und Mitarbeiter (61, 62), daß Versuchstiere nach Einpfanzung der Arteria hepatica in die Pfortader zum Großteil überlebten.

Bei den mit Antibiotica behandelten Tieren sollte sich innerhalb der ersten Wochen nach dem Eingriff unter antibiotischem Schutz ein Kollateralkreislauf entwickeln, der zur Kompensation des Verlustes der Arteria hepatica ausreichen soll. Einige Untersucher haben auch einen Kollateralkreislauf gefunden. Tanturi und Mitarbeiter (89) fanden bei mehreren überleben-

den Versuchstieren keine entsprechenden Gefäßneubildungen, weshalb an diesen Erklärungsversuchen Zweifel aufkamen.

Als in Versuchen von Elze (29) 1952 ein Großteil der Versuchstiere schon nach einer einmaligen Applikation von 100 000 E Penicillin den operativen Eingriff überlebten, erschien in diesem Zusammenhang die Berechtigung, an eine Revaskularisation zu denken, nicht mehr angebracht, da Ungar (94) bereits darauf hinwies, daß Penicillin schon drei Stunden nach Verabreichung im Blutplasma nicht mehr nachzuweisen ist.

Die Befunde von Bollmann (9), daß es im Anschluß an die Ligatur der Arteria hepatica zu keiner Mehrdurchblutung der Leber kommt, machte es sehr unwahrscheinlich, daß eine vermehrte Blutzufuhr durch die Pfortader eine Kompensation bewirken könne. Bücherl und Düben (11) konnten auch keine Kompensation der Verhältnisse nach Unterbindung der Leberarterie durch eine Erhöhung der Sauerstoffsättigung des Pfortaderblutes nachweisen.

Auf Grund der oben angeführten Befunde, insbesondere über die Sauerstoffverhältnisse in der Leber, kam Eger (20) zu einer anderen, aber zum Teil noch hypothetischen Anschauung über die Entstehung von Lebernekrosen nach Unterbindung der Arteria hepatica und ihrer Verhütung durch Antibiotica. Eger zeigte, daß auch die Allylkoholschädigung, die morphologisch weitgehend den Nekrosen nach Unterbindung der Arteria hepatica gleicht, durch Penicillin und einige andere Antibiotica im therapeutischen Sinne günstig beeinflusst wird. Bei Verwendung von Allylkohol kann man eine Nekroseauslösung durch Sauerstoffmangel weitgehend ausschließen, da hier im wesentlichen ein rein toxischer Effekt das ausschlaggebende Moment beim Intoxikationsvorgang darstellt.

Eger (20) nimmt deswegen in Übereinstimmung mit Blaich (6,7) 1949 an, daß Penicillin an den Zellgrenzflächen angreift. Die Entstehung der Nekrose führt er auf ein komplexes Geschehen zurück, das im wesentlichen durch folgende Faktoren bestimmt ist: die Durchblutungsstörung, eine Permeabilitätsstörung, die als aktives dynamisches Geschehen an den Grenzflächen aufzufassen ist, und eine Fermentstörung, Dyscymie. Unter Durchblutung ist hierbei die Stoffanflutung aus Gewebe insgesamt zu verstehen.

Eger (20) demonstriert den nekrotropen Effekt der Antibiotika auch bei der Allylkoholvergiftung. In diesem Zusammenhang wird ein Angriff der Antibiotica am Fermentsystem noch wahrscheinlicher.

3. Die partielle Hepatektomie

Eine alte Methode experimenteller Leberschädigung, die partielle Hepatektomie, die heute wieder von großem Interesse ist, beruht auf der Regenerationsfreudigkeit dieses Organs.

Die ersten Versuche mit dieser Methode wurden bereits vor über 70 Jahren von Ponfick (74) 1889 und kurz darauf von von Meister (66) 1891 bei Kaninchen, Hunden und Ratten ausgeführt. In der Radikalität ihres Eingriffes übertrafen sie hierbei teilweise die modernen Autoren noch erheblich (7/8-Resektion). Orechowitsch (70) beobachtete 1936 bei Tauben und Hühnern nach Entfernung von $1/3 - 1/2$ der ganzen Lebermasse die Regeneration dieses Organs. In den ersten Tagen post operationem verlaufen nach seinen Angaben in der traumatisierten Leber starke Resorptionsprozesse, während in einigen Fällen, bei denen der linke Leberlappen zu $5/8 - 3/4$ entfernt wurde, eine vollständige Resorption des Restlappens beobachtet wurde. 5-6 Tage nach dem Eingriff beginnt ein intensives Wachstum nach allen Seiten hin. So bekommen die Lebern ein Aussehen, das vom typischen Bild dieses Organs vollständig abweicht. Die Leber erreicht so ein Gewicht, das dem normalen Organgewicht dieser Tiere entspricht. Die eigentliche Regeneration, das Wachstum der Gewebe distal von dem amputierten Teil, beginnt bei Tauben nach einem Monat und mehr, bei Hühnern nach 20 Tagen (manchmal auch früher). Orechowitsch wies darauf hin, daß der Unterschied in dem Beginn der Regeneration möglicherweise auf den Altersunterschied der beiden Tiergruppen zurückzuführen sei. Die von ihm für seine Versuche verwendeten Tauben waren 10 - 12, die Hühner $1 1/4 - 2$ Monate alt.

60 - 63 Tage nach der Operation zeigten die Lebern wieder ein weitgehend typisches Aussehen. In den meisten Fällen regenerierten nur die linken Lappen vollständig, die Regenerationsfähigkeit der rechten Lappen war auffallend schwächer. Gute Regeneration zeigte der rechte Lappen allerdings in einigen Fällen, in denen der linke Lappen nach dem Eingriff vollständig resorbiert worden ist. In einem Falle konnte Orechowitsch bei einer Henne die Bildung eines dritten Lappens beobachten.

Stowell (87) weist mit Recht darauf hin, daß der Ausdruck "Regeneration" eigentlich seiner Berechtigung entbehrt. Nach Szego und Roberts (88) beruht innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff die gesamte Gewichtszunahme der Leber allein auf der Fetteinlagerung. Eiweiß- und Wassergehalt der Leber nehmen nach dem operativen Eingriff vorübergehend ab. Sie steigen jedoch zu Beginn des zweiten Tages wieder an. Aterman (4) stellte schon 5 Minuten post operationem glykogen- und fettfreie Vakuolen

in der zurückgelassenen Leber fest. Sie sollten mit den bei Hypoxämie auftretenden identisch sein. Drochmans (19), Novikoff und Potter (69) fanden in den ersten Tagen nach dem Eingriff eine Erhöhung des Ribonukleinsäuregehaltes.

Rosso und Ardy (75) erklären die Lebervergrößerung sowohl durch Hypertrophie als auch Hyperplasie der Leberepithelien. Hierbei sollen keine Leberläppchen neu gebildet, sondern diese lediglich vergrößert werden. Dies würde den Angaben Pfuhls (73) entsprechen, daß sich die Leberläppchen nach der Geburt physiologischerweise nicht mehr vermehren, sondern nur noch an Größe zunehmen.

Demgegenüber hat Fishback (35) die Anschauung, es würden durch Gallengangssprossungen neue Leberläppchen gebildet.

Seit Fishback 1929 am Hunde sowie Higgins und Anderson (50) 1931 an der weißen Ratte mit dieser Methode experimentierten, hat ihre Bedeutung wieder erheblich zugenommen. Das bevorzugte Versuchstier, an dem heute die partielle Hepatektomie ausgeführt wird, ist die weiße Ratte. Bei diesen Tieren ist es möglich, einen großen Teil der Leber zu resektieren, ohne daß daran die Tiere zugrundegehen. Der verbleibende Leberrest verfettet rasch und regeneriert in erstaunlich kurzer Zeit zuweilen bis zur Höhe ihres vorherigen Gewichts (Christensen und Jacobsen 15). Oft wird die 2/3-Resektion angewandt (Petzold 72, Emmrich und Petzold 30, 31).

4. Toxische Nekrosen

Auf Grund der zentralen Stellung, die die Leber im Stoffwechsel einnimmt, dürfte jede mehr oder weniger giftige Substanz bei geeigneter Dosierung und Daueranwendung morphologisch faßbare Veränderungen des Leberparenchyms hervorrufen.

Es ist nicht möglich, in diesem Rahmen die Zahl lebertoxischer Stoffe anzuführen, die an Mensch und Tier beobachtet worden sind. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die ältere Zusammenfassung von Petri (71) und die neuere von Kettler (53) von 1954 hinweisen.

Lediglich auf zwei Substanzen, den Allylalkohol und den Tetrachlorkohlenstoff soll eingegangen werden, da sie sich zur Erzeugung einer experimentellen Leberschädigung besonders geeignet erwiesen haben und im morphologischen Erscheinungsbild der von ihnen hervorgerufenen Schädigungen einen gewissen Antagonismus aufzeigen. So zeigen sie in ihrer Gegenüberstellung besonders gut, daß den toxischen Vorgängen in der Leber bei verschie-

denartigen toxischen Stoffen ganz unterschiedliche Vorgänge zugrunde liegen und die Angriffspunkte der Gifte verschieden sein müssen.

Die Intoxikation mit Allylalkohol und Tetrachlorkohlenstoff

Der Allylalkohol wurde bei eigenen Versuchen in Form der peroralen Applikation zur experimentellen Erzeugung von makroskopisch gut abgrenzbaren Schädigungsfeldern am Leberparenchym von Albinoratten verwendet. Deshalb soll an dieser Stelle auf diese Substanz und ihre hepatotoxische Wirkung näher eingegangen werden.

Gegenüber dem Tetrachlorkohlenstoffschaden und den Wirkungen der meisten anderen toxischen Substanzen z. B. Arsenobenzol, die heute bevorzugt zur Auslösung einer experimentellen Leberparenchymschädigung verwendet werden, liegen die Verhältnisse beim Allylalkohol für bestimmte Fragestellungen besonders günstig, vor allem dann, wenn auf kompliziertere histologisch-chemische und mikroskopische Methoden verzichtet werden soll, um in einfacher Weise aus dem makroskopischen Erscheinungsbild einen Gesamtüberblick über die Ausdehnung des Parenchymschadens zu bekommen.

Der Allylalkohol setzt im Gegensatz zum Tetrachlorkohlenstoff wie auch zum Arsenobenzol bei peroraler Applikation makroskopisch gut abgrenzbare Schädigungsfelder. Die gut demarktierten sektorenförmigen Areale haben ein teils weißliches, teils hämorrhagisches Aussehen. So ermöglicht uns die Allylalkoholintoxikation, die quantitative Ausdehnung der Parenchymschädigung gut zu erfassen und zur Gesamtoberfläche des Organ in Beziehung zu setzen (Eger 20, 24). Die Lokalisation sowie die sektorenförmige Ausbreitung der Schädigungsfelder legt die Vermutung nahe, sie seien hämodynamisch bedingt. Hamperl (47) nimmt einen Sperrmechanismus an großen Verzweigungsstellen der Pfortader an, der nur den Durchtritt von Plasma und Leukocyten gestattet. Diese Vorstellung legt die Vermutung nahe, daß organbedingte Kreislaufverhältnisse sehr wohl das bestimmende Moment für die sonst nur schwer verständliche Lokalisation vieler pathologischer Veränderungen in der Leber darstellen mögen.

Das Allylformiat, der Allylester der Ameisensäure, soll die gleichen Veränderungen verursachen wie der Allylalkohol. Der Wirkungsmechanismus der Allylstoffe hat bis heute noch keine vollständig befriedigende Erklärung gefunden. Im wesentlichen werden folgende Erklärungsversuche über die primären Angriffspunkte gegeben. Die erste Annahme geht auf Eppinger (38)

zurück und sieht die Hauptursache der Veränderungen in einer Permeabilitätsänderung der Kapillarwände, wobei zur Erklärung hauptsächlich physikalisch-chemische Momente herangezogen werden. Fleckenstein (37) wies 1944 als erster auf die Beteiligung der Zelle an dem toxischen Geschehen hin, während Eger (20,23) heute, ohne eine endgültige Erklärung geben zu wollen, den pathologischen Vorgang bei der akuten Intoxikation mit Allylalkohol als ein komplexes Geschehen mit Permeabilitätsstörungen der biologischen Grenzflächen, einer Behinderung des Stoff- einschließlich des Sauerstoffaustausches und Störungen am Fermentapparat der Zelle verstanden wissen will.

Eppinger (32) definierte 1935 an der Allylformiatvergiftung den Prototyp der serösen Entzündung. Er wirkt demnach mesenchymtoxisch im Sinne von Permeabilitätsstörungen an den Grenzflächen auf Grund von physikalischen Änderungen der Membranstruktur. Nach der Eppinger'schen Hypothese führt so die Permeabilitätsstörung der Kapillarwand zum Austritt von Plasma aus dem Gefäßsystem und seiner Ansammlung in den sonst eiweißfreien Gewebsspalten, einer "Albuminurie ins Gewebe". Durch diesen Vorgang werden die Parenchymzellen von den Kapillaren abgedrängt. So soll es zu einer Behinderung des Stoffaustausches kommen. Eine wesentliche Bedeutung soll hierbei nach Eppinger (32,33) die Einschränkung der Sauerstoffdiffusion haben. Begründet wird diese Annahme mit der Verlängerung des Diffusionsweges. Hinzu kommt, daß die Sauerstoffdiffusion in eiweißreichen Flüssigkeiten erniedrigt wird. Die Diffusionsgeschwindigkeit nimmt in einer 15%igen Gelatinelösung um etwa $1/5$ ab (Krogh 56).

Nach Eppingers Ansicht muß demnach die Sauerstoffversorgung in Geweben, die von einer serösen Entzündung betroffen sind, eine wesentliche Einbuße erleiden. In Übereinstimmung mit diesen Vorstellungen sehen Mark und Wacek (64) die Folgen der akuten Allylformiatschädigung rein physikalisch-chemisch im Sinne einer Permeabilitätssteigerung biologischer Grenzflächen durch "Schwächung des zwischenmolekularen Zusammenhangs" und "Lockerung des micellaren Gefüges". Die besonders reaktionsfreudige Doppelbindung des Allylformiats sollte eine ausreichend befriedigende Erklärung für diese Effekte abgeben.

Fleckenstein (37) wies dagegen auf eine direkte Wirkung der Allylverbindungen auf die Oxydationsvorgänge der Zelle in vitro hin.

Eppinger legt das Hauptgewicht bei der Allylformiatschädigung auf die Beteiligung des Gefäßsystems, die er zunächst wenigstens zum Teil als Ausdruck einer histaminähnlichen Reaktion mit Flüssigkeits- und Albuminaustritt aus der Strombahn zwischen die Leberzellbalken deutet. Natrium dringt in vermehr-

tem Maße in die Zelle ein, während das Kalium herausdiffundiert. Verzár (95,96) wies darauf hin, daß jede Beeinträchtigung des normalen Kohlehydratumsatzes zu einer Transmineralisation führt. Der Kohlehydratstoffwechsel wird hierbei in seiner aeroben und seiner anaeroben Phase betroffen. Eine direkte fermentative Hemmung der Zellatmung ließ sich im Leberbrei nach akuter Allylvergiftung nachweisen (Fleckenstein). Auch Terbrüggen (90,91,92) und Kettler (52,53) stellen die epitheltoxische Wirkung des Allylformiats in den Vordergrund und berufen sich hierbei auf die Befunde von Fleckenstein (37).

Eger (20) weist darauf hin, daß man beim Versuch einer Erklärung des Allylalkoholschadens nicht einen einzigen Befund allein heranziehen könne. Beim Intoxikationsvorgang und der Genese der Gewebsschädigung treffen sicherlich mehrere kausale Faktoren zusammen. Als wesentliche Faktoren der Nekroseentstehung erscheinen demnach:

1. Die Durchblutungsstörung
2. Die Permeabilitätsstörung. Diese ist als Ausdruck eines aktiven dynamischen Geschehens an den Grenzflächen aufzufassen. Wenn man von Durchblutungsstörung spricht, muß man den ganzen Komplex der Stoffanflutung ans Gewebe ins Auge fassen.
3. Die Störung am Fermentapparat der Zelle, eine Dyscymie. Das Toxin setzt seine Schädigung am Fermentnetz der Zelle. Gifte, die sich in ihrem Angriffspunkt decken, setzen demnach gleichsinnige Veränderungen. So bedingt z.B. der Allylalkohol im Gegensatz zum Tetrachlorkohlenstoff keine Verfettung. Der Allylalkohol verhält sich im Vergleich mit dem Tetrachlorkohlenstoff auch insofern entgegengesetzt, als er primär in den periportal-feldern und in der Läppchenperipherie angreift. Deswegen unterschied Eger (20) ein zentrales und ein peripheres Funktionsfeld.

Vergiftet man Ratten mit CCl_4 (Eger 21), so tritt ein von der Zentralvene nach der Peripherie hin fortschreitender Verlust der Phosphomidase ein, der vor allem die Kapillarwände betrifft. Nach Allylalkoholvergiftung werden bevorzugt die periportal-felder und die Läppchenperipherie geschädigt, die einen gegen das unbeteiligte Lebergewebe scharf abgegrenzten Verlust der alkalischen Phosphatase zeigen, während die Phosphomidase im Cytoplasma der Zellen gänzlich, in den Kernen teilweise schwindet.

Bezeichnend für die Allylalkoholschädigung dürfte weiterhin sein, daß in den geschädigten Bezirken das Glykogen vollständig verschwindet, während es im Gegensatz dazu in den erhaltenen Bezirken scharf abgegrenzt noch nachweisbar ist.

Demgegenüber findet man nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung einen vollständigen Glykogenschwund im gesamten Leberläppchen. Der Tetrachlorkohlenstoff ruft im Gegensatz zum Allylalkohol keine geschlossenen Nekrosefelder hervor. Man ist also bei der Beurteilung auf die histologische Auswertung angewiesen.

Neben einer zentralen Verfettung des Leberläppchens kommt es zu Nekrosen einzelner oder mehrerer Zellen in diesem Bereich, die mit einer hydropischen vakuoligen Degeneration der Leberzellen beginnen. Charakteristisch ist, daß die Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs immer im zentralen Leberanteil zuerst in Erscheinung tritt und dort die stärksten Veränderungen setzt. Die Schädigung tritt in gleicher Weise in Erscheinung, ob das Gift nun oral oder subkutan verabreicht wird, während bei der Allylalkoholintoxikation bei subkutaner Applikation im Gegensatz zur oralen eine diffuse Schädigung auftritt. Glynn und Himsworth (41) nehmen an, durch Schwellung der Leberzellen würden die Kapillaren komprimiert, der Blutdurchfluß würde vermindert, und da im Läppchenzentrum ohnedies eine Sauerstoffabnahme gegenüber der Läppchenperipherie vorhanden sei, entstehe ein Sauerstoffmangel, der seinerseits die Zellnekrose verursache. Nach dieser Vorstellung wäre die Nekrose durch Sauerstoffmangel verursacht. Schumacher (77) schließt sich den Vorstellungen von Glynn und Himsworth (41) weitgehend an.

Im Gegensatz dazu fanden Daniel und Mitarbeiter (17) bei mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Lebern weder eine Erhöhung des portalen Blutdruckes noch eine Verzögerung der Leberdurchblutung. Eger (22) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß bei fett- und glykogenreichen Lebern eine Einengung der Sinusoide beobachtet werden kann, ohne daß es zu zentralen Nekrosen kommt. Das im Zentrum des Läppchens beginnende Ödem geht synchron mit histo-chemisch nachweisbaren Fermentstörungen.

Ein bedeutendes Sauerstoffgefälle zum Läppchenzentrum hin ist nach Mitteilung von Elias (27) zweifelhaft, der nachweisen konnte, daß die Kapillaren der Leberarterie bis in das Läppchenzentrum reichen und dort arterielles Blut in die Sinusoide abgeben.

Der günstige Einfluß des Cystins und Methionins auf den Tetrachlorkohlenstoffschaden der Leber ließ Ershoff (34) nach dieser Intoxikation einen Mangelzustand an schwefelhaltigen Aminogruppen annehmen.

EIGENE VERSUCHE

III. MATERIAL UND METHODEN

a. Die Herstellung der Testlösungen

Die Gewinnung der DNS erfolgte im wesentlichen nach der von Chargaff und Zamenhof (14) angegebenen Methode. Gesunde männliche Albino-Ratten wurden durch Nackenschlag getötet, entblutet, die Lebern exstirpiert und von anhaftenden Gefäßen, Sehnen usw. gereinigt und dann in eine eiskalte Lösung von 1 Mol NaCl mit einem Zusatz von 0,1 Mol Na-Citrat gewaschen. Die gewonnenen Organe wurden in derselben Lösung im Mixer homogenisiert. Für die Lebern von 10 Tieren benötigte man etwa 100 ml. Der gewonnene Brei blieb für 24 Stunden im Kühlschrank stehen.

Nach 20 min. langem Zentrifugieren bei etwa 600 x g wurde der Überstand A in eiskaltes Aqua dest. eingetropft. Dazu benötigte man etwa das fünffache Volumen an Aqua dest. Eine weiße Schlierenbildung weist auf das Vorhandensein von DNS oder zumindest einer hochmolekularen Substanz hin. Durch Abzentrifugieren dieser Ausfällung erhielt man das Sediment B und den Überstand C. B wurde nach Zugabe von 50 ml Na-Citrat-Lösung für 24 Stunden in das Kühlfach gestellt. Dann wurde die Lösung nochmals in das fünffache Volumen von Aqua dest. eingetropft und erneut zentrifugiert (Überstand D und Sediment E).

Zur Enteiweißung wird E nach Zugabe von 50 ml der NaCl-Na-Citrat-Lösung mit demselben Volumen einer Mischung von Chloroform : Oktanol 9 : 1 versetzt und im vorgekühlten Mixer 2 min. lang gemixt. Durch Zentrifugieren in der Kühlzentrifuge erhielt man das Sediment F und den Überstand G. Zu G wurden 2 Volumen 100%iges Aethanol zugestürzt und das Gemisch zentrifugiert. Durch Zentrifugieren erhielt man das Sediment H und den Überstand J. H wurde mit 50 ml NaCl-Na-Citrat-Lösung und 1/3 Volumen Chloroform : Oktanol (9 : 1) aufgenommen und 2 min. lang im vorgekühlten Mixer gemixt. Durch Zentrifugieren erhielt man das Sediment K und den Überstand L. Der Lösung L wurden 2 Volumen 100%iges Aethanol zugestürzt. Daraus ergab sich durch Zentrifugieren das Sediment M und der Überstand N.

Mit einer Probe von M wurde die Biuretreaktion angestellt. Im positiven Falle wurde nochmals enteiweißt. In der Regel fiel nach dreimaligem Ausschütteln die Biuretprobe negativ aus.

b. Eine DNS-haltige Lösung wurde durch Verdünnen mit physiologischer

NaCl-Lösung hergestellt. Die Einstellung der gewünschten DNS-Konzentration erfolgte nach dem Extinktionswert unter Benutzung einer Eichkurve. Die Festlegung der Eichkurve (Abb. 1) erfolgte mit der Diphenylaminreaktion unter Verwendung von Na-DNS (Schuchardt, München). Etwas Diphenylamin wurde im Reagenzglas mit 70%igem Alkohol erhitzt. Blieb die Lösung dabei nicht farblos, dann wurde Diphenylamin aus heißem 70%igem Alkohol umkristallisiert. 2 g Diphenylamin wurden in 200 ml reinem Eisessig gelöst, dann wurden 5,5 ml konz. H_2SO_4 zugesetzt. Bei $0^\circ C$ ist das Reagenz über mehrere Monate haltbar.

Der Test wurde in folgender Weise angesetzt: 1 ml Testlösung und 2 ml Reagenz kommen für 10 min. in ein siedendes Wasserbad. In Gegenwart von DNS tritt eine blaue Färbung auf.

c. Die Herstellung der Eichkurve: Mit einer Verdünnungsreihe von DNS-Na-Salz (Schuchardt, München) in physiologischer NaCl-Lösung in Konzentrationen von 1000, 750, 500, 200, 100 und 50 $\mu g/ml$ wurde die Diphenylaminreaktion in der oben beschriebenen Weise angestellt. Bei 610 und 650 $m\mu$ wurden die Extinktionswerte abgelesen. Hierauf wurde die Differenz der betreffenden Extinktionswerte errechnet. Die Differenzwerte wurden auf der Ordinate der Eichkurve eingetragen, während die entsprechenden Konzentrationen von DNS auf der Abszisse vermerkt wurden. Die Messungen wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II ausgeführt. Außer Rattenleber wurde auch noch die Leber eines frisch geschlachteten Kalbes zur Herstellung von DNS benützt. Das Vorgehen im einzelnen entspricht den obigen Angaben.

d. Die DNS-Präparationen wurden der alkalischen Hydrolyse unterworfen. Bekanntlich wird bei der alkalischen Hydrolyse zwar die Spezifität der DNS, wie sie beispielsweise bei Transformationsversuchen zur spezifischen Induktion genetischer Eigenschaften von einem Stamm von Mikroorganismen auf einen anderen zum Ausdruck kommt, ausgelöscht, während die Größe des Moleküls im wesentlichen erhalten bleibt (Chargaff und Davidson 13).

e. Für die Versuche selbst wurden junge männliche Albinoratten im Gewicht von 145 - 155 g benutzt. Die Tiere erhielten als Standardfutter Altrumin, und zwar pro Tier 1 1/2 Preßling und Wasser ad libitum. 14 Tage vor Versuchsbeginn wurden die Tiere gleich ernährt. Am Tage des Versuchsbeginns wurden die Tiere nach Gewicht aussortiert.

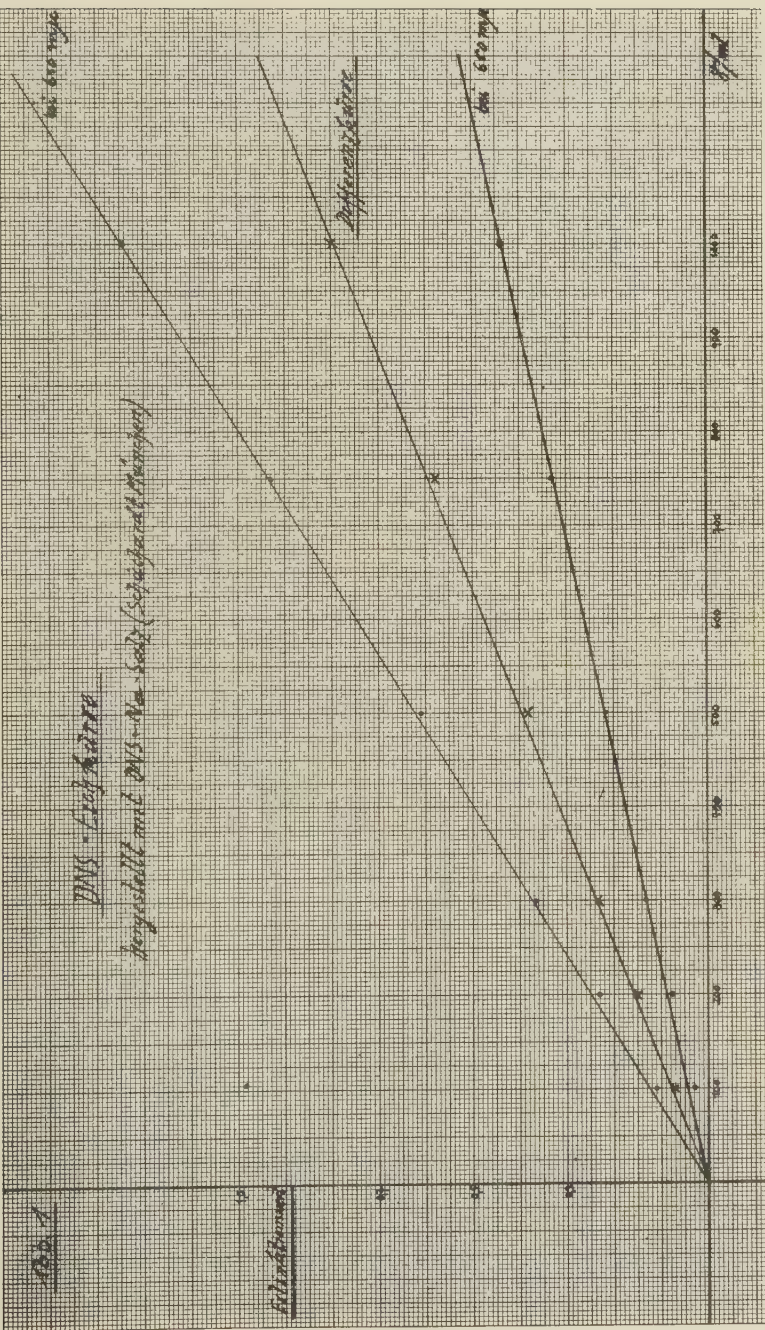
Die Intoxikation der Tiere erfolgte mit 0,4 ml 3%igem Allylalkohol auf 100 g Ratte mit der Schlundsonde. Es wurde immer eine frisch hergestellte Allylalkoholverdünnung benutzt, da sich die Toxizität mit der Zeit ändern soll.

001

DNS-Ergebnisse

Vergleich mit DNS-Na-Salz (Schwefelsäure-Messung)

Elutionen





(Eger 20). Da zwischen den ersten Versuchsserien und der letzten ein Zeitraum von mehreren Wochen lag, wurde zur Vermeidung unterschiedlicher Umwelteinflüsse (z.B. jahreszeitliche Änderungen) eine eigene Kontrollserie angesetzt.

Grundsätzlich wurde bei diesen Versuchen so vorgegangen, daß die Testlösungen vor der experimentellen Allylkoholschädigung verabreicht wurden. Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß den Tieren 1 ml der Testlösung subkutan appliziert wurde. Alle Präparate waren auf 630 f/ml eingestellt worden. 12 Stunden danach erfolgte die Allylkoholverabreichung. Nach weiteren 46 Stunden wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Lebern entfernt und die Schädigungsfelder auf Vorder- und Rückseite der Leberlappen bestimmt. Die Versuchsserie setzte sich wie folgt zusammen:

Gruppe I. Kontrolle (Behandlung mit 0,9%iger NaCl-Lösung)

" II. Verwendung von DNS aus Kalbsleber

" III. " " DNS-Hydrolysat aus Kalbsleber

" IV. " " DNS aus Rattenleber

" V. Kontrolle zu Serie VI (Testlösung = 0,9%ige NaCl-Lösung)

" VI. Verwendung von DNS-Hydrolysat aus Rattenleber

f. Erfassung der Schädigungsfelder: Durch orale Applikation von Allylkohol treten an der Leberoberfläche sichtbare Nekrosefelder auf. Diese treten als weißlich-graue oder hämorrhagische Areale in Erscheinung.

Zur gleichmäßigen Darstellung und zeichnerischen Erfassung der Schädigungsfelder wurden die Leberlappen auf eine Glasplatte gelegt und mit einer zweiten Glasplatte, die auf einem Holzrahmen mit einer Höhe von 5 mm lag, bedeckt. Mit einem Fettstift wurden darauf die projizierten Leberlappen gezeichnet. Es ist erforderlich, daß die Zeichnung bei senkrechter Betrachtung erfolgt. Die Hepatogramme wurden dann auf Transparentpapier übertragen und die Nekrosefelder planimetrisch erfaßt. Für die Berechnung wird der prozentuale Anteil der Nekroseflächen an der Gesamtoberfläche der Leber herangezogen. Als Fehler ist zu nennen, daß besonders die gewölbten Bezirke am Rande der Leberlappen durch die Projektion auf die Fläche verkleinert zur Darstellung kommen, weiterhin, daß Ungenauigkeiten beim Abzeichnen möglich sind. Erfahrungsgemäß lassen sich diese Fehler nicht ganz vermeiden. Von der biologischen Variationsbreite abgesehen, resultiert daraus eine ziemlich große Streubreite. Vorversuche ergaben aber, daß die in Anlehnung an Eger (20, 24) modifizierte Methode durchaus anwendbar ist,

wenn man sorgsam arbeitet und ein ausreichend großes Tierkollektiv benutzt. Die Fehler gehen dann in die statistische Berechnung ein.

g. Versuche über eine Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs durch die Testlösungen (Warburg 98): Drei gesunde männliche Albinoratten von 150 g Gewicht wurden durch Nackenschlag getötet. Durch Eröffnung des Thorax und des Herzens wurden sie entblutet. Die Lebern wurden herauspräpariert und von anhaftenden Bindegewebs- und Fetteilen gesäubert. Hierauf wurden sie in 40 ml 0,9%iger NaCl-Lösung 5 Minuten in einem Mixer homogenisiert (Herstellung von Gewebshomogenaten Lang und Siebert 58). Die so erhaltene Suspension läßt sich noch recht gut mit 2 ml-Maßpipetten aufnehmen.

Die Kölbchen wurden mit 2 ml dieses Gewebshomogenates beschickt. Die Absorption an gebildeter CO_2 erfolgte in üblicher Weise an 0,2 ml 32%ige NaCl-Lösung, die auf einen kleinen Filtrierpapierfächer aufgegeben worden war. Das Volumen geht in die Berechnung ein. In die Stutzen der Kölbchen wurden 0,5 ml der zu untersuchenden Testlösung gegeben. Sonstige Daten: In den Kölbchen atmosphärische Luft, Temperatur 37°C , Schüttelgeschwindigkeit 100 U/min., Amplitude 3 cm.

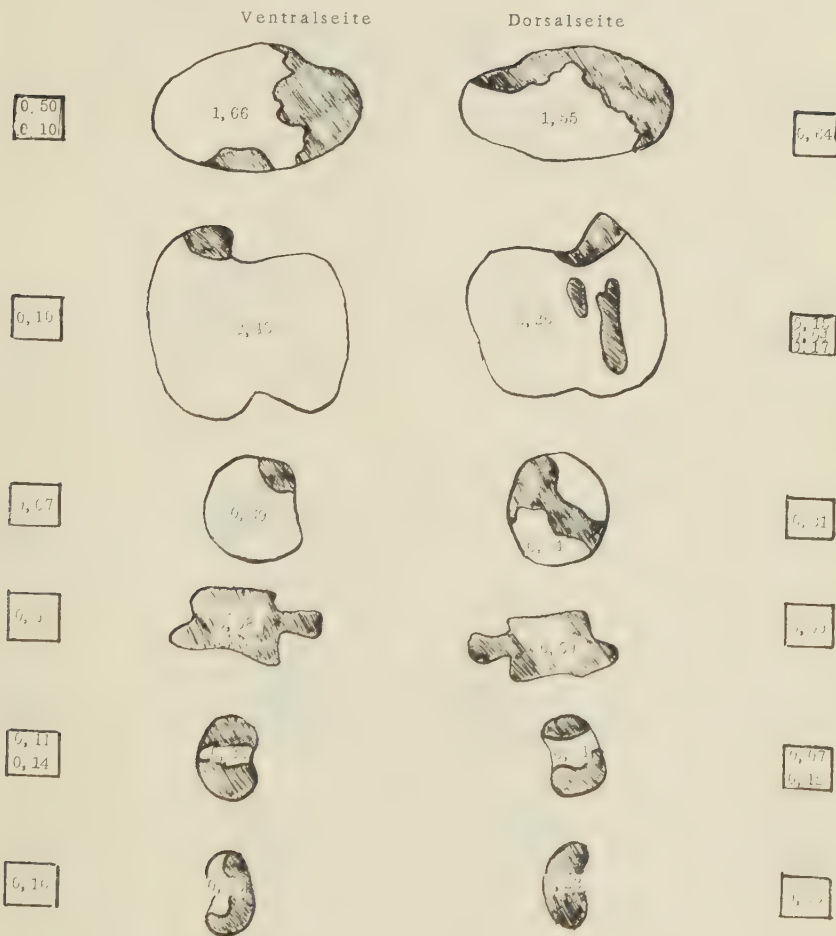
Nach Temperatur- und Druckausgleich wurde das System geschlossen und der O_2 -Verbrauch über 20 min bestimmt. Dann wurde die Testflüssigkeit zugegeben (Kontrolle: physiologische NaCl-Lösung). Die Messung des Sauerstoffverbrauchs erfolgte alle 10 min. Unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren wurden die erhaltenen Manometerwerte umgerechnet und der O_2 -Verbrauch als Sauerstoffatmungskurve in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Grundsätzlich wurden alle Versuche so angesetzt, daß mehrere gleichartige Kontrollen mit mehreren gleichartigen Versuchen zusammenliefen. Damit war es möglich, einen Kontrollversuch und einen Hauptversuch miteinander zu vergleichen und dabei gleichzeitig einen Eindruck über die Fehlerbreite zu erhalten, die durch kleine Unterschiede beim Einpipettieren auftreten könnten.

Um ein Maß für den Unterschied von Kontrolle zu Versuch zu erhalten, wurden die nach 90 bzw. 110 min festgestellten Werte für den O_2 -Verbrauch bei Kontrolle und Versuch verglichen und die mittlere prozentuale Erhöhung des O_2 -Verbrauchs in Gegenwart der Testlösung berechnet.

Abbildung 2

Hepatogramm des Tieres Nr. 8

der Kontrolle (I) mit physiol. NaCl-Lösung



Nekrosenfläche = 35,6 % der Gesamtoberfläche

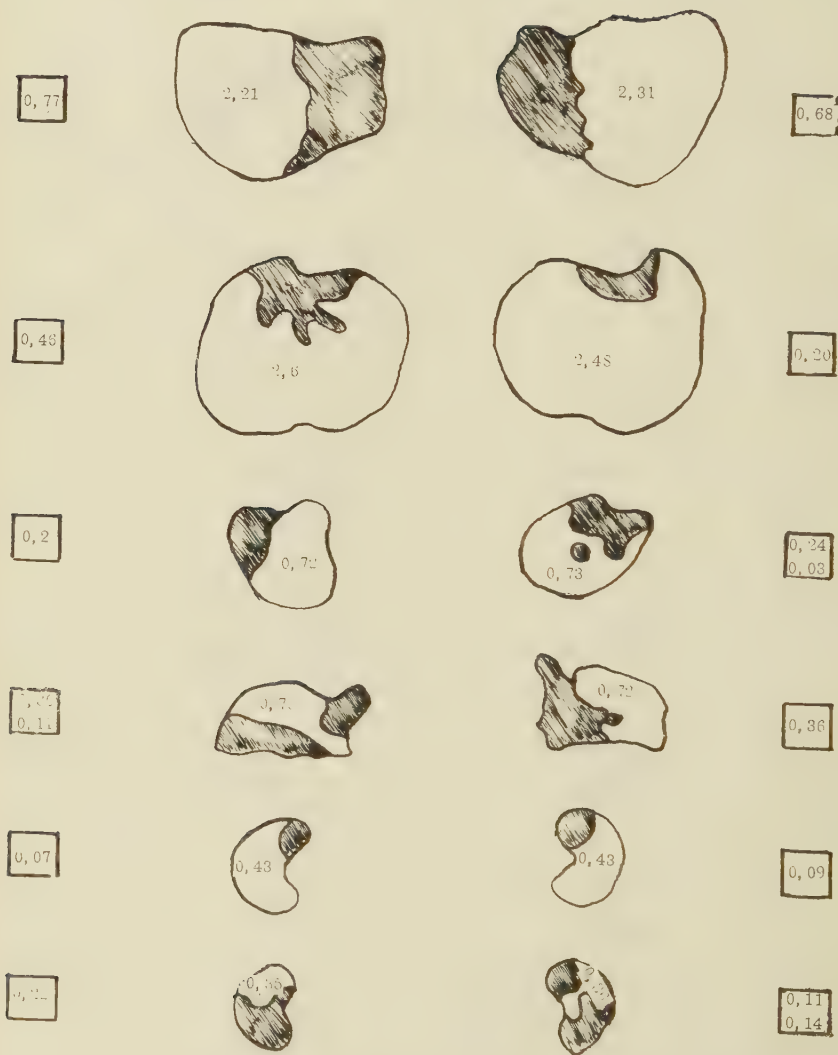
Zeichenerklärung:

Nekroseflächen schraffiert, auf den Leberlappen die Planimeterwerte der Läppchenoberflächen, in den Kästchen die Planimeterwerte der Nekroseflächen

Abbildung 3

Hepatogramm des Tieres Nr. 5

der Versuchsserie II mit DNS aus Kalbsleber



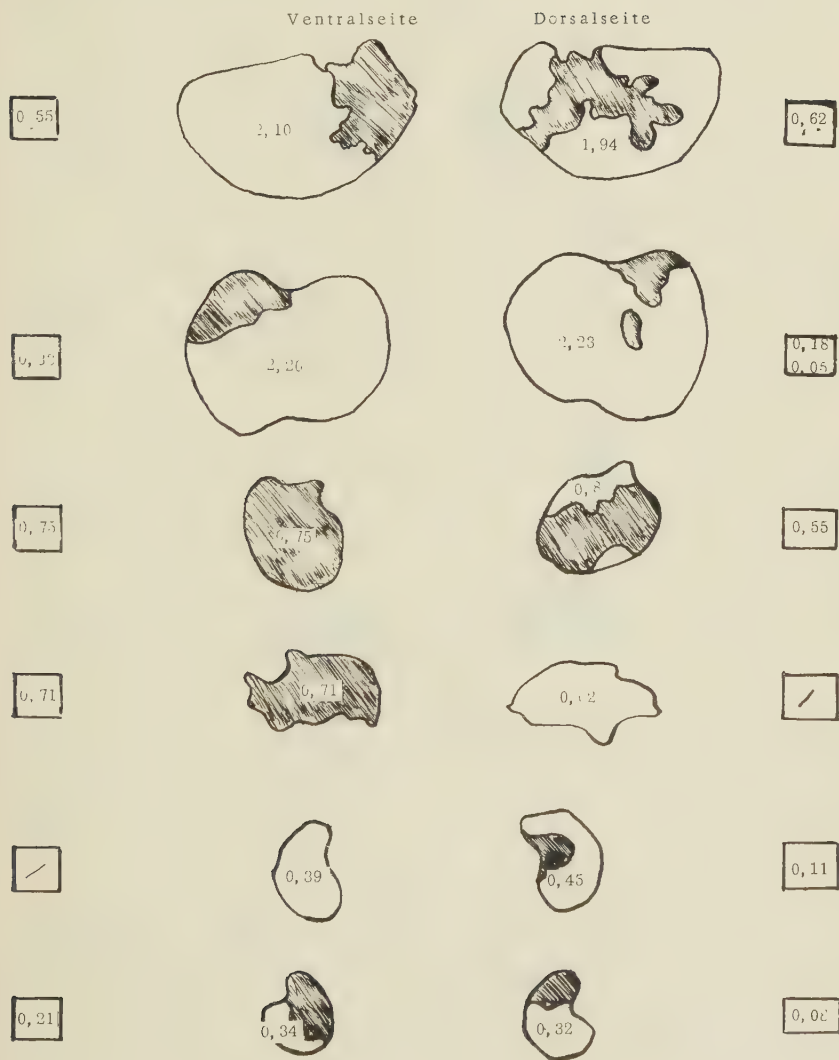
Nekroseflächen = 28,3 % der Gesamtoberfläche

Zeichenerklärung: wie Abb. 2

Abbildung 4

Hepatogramm des Tieres Nr. 5

der Versuchsserie III mit DNS-Hydrolysat aus Kalbsleber



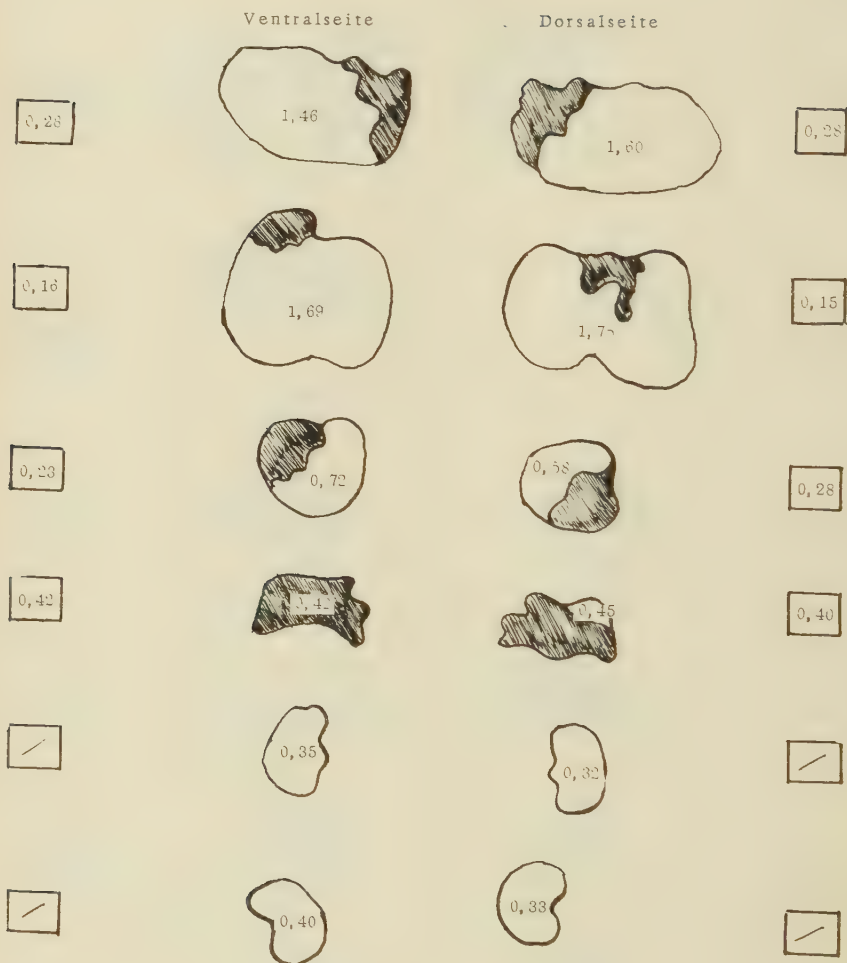
Nekrosefläche = 32,3 % der Gesamtoberfläche

Zeichenerklärung: wie Abb. 2

Abbildung 5

Hepatogramm des Tieres Nr. 7

der Versuchsserie IV mit DNS aus Rattenleber



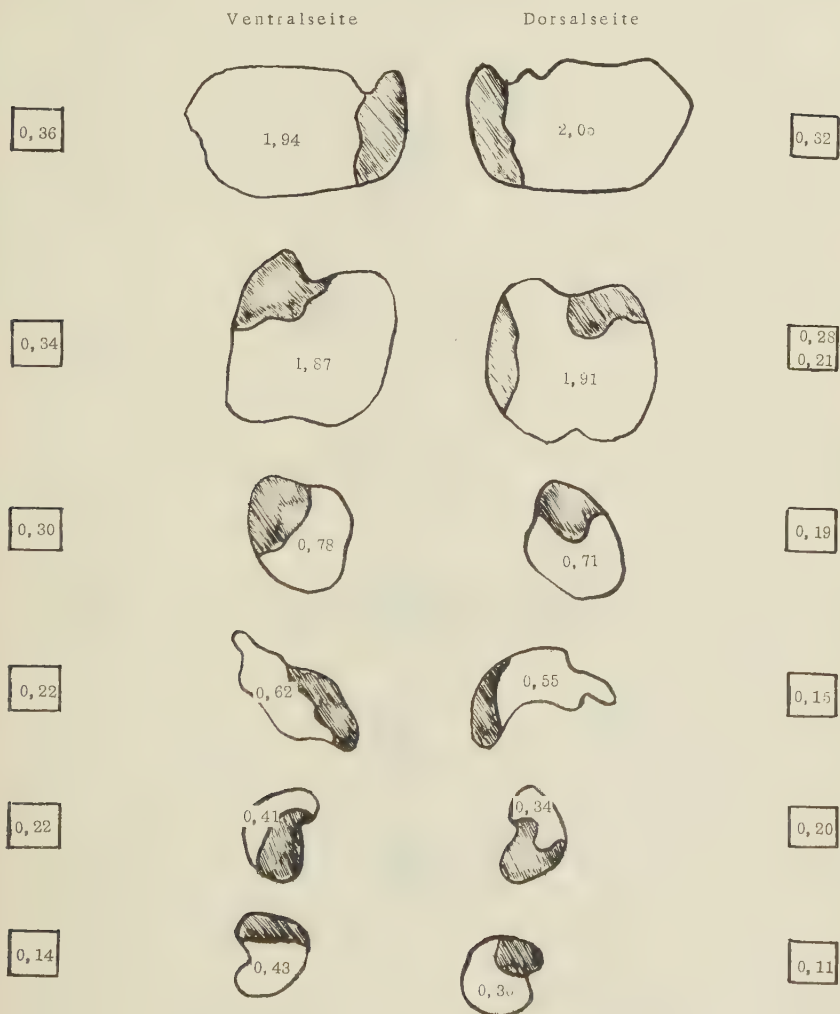
Nekrosefläche = 21,5 % der Gesamtoberfläche

Zeichenerklärung: wie Abb. 2

Abbildung 6

Hepatogramm des Tieres Nr. 8

der Versuchsserie V mit physiol. NaCl-Lösung = Kontrolle II



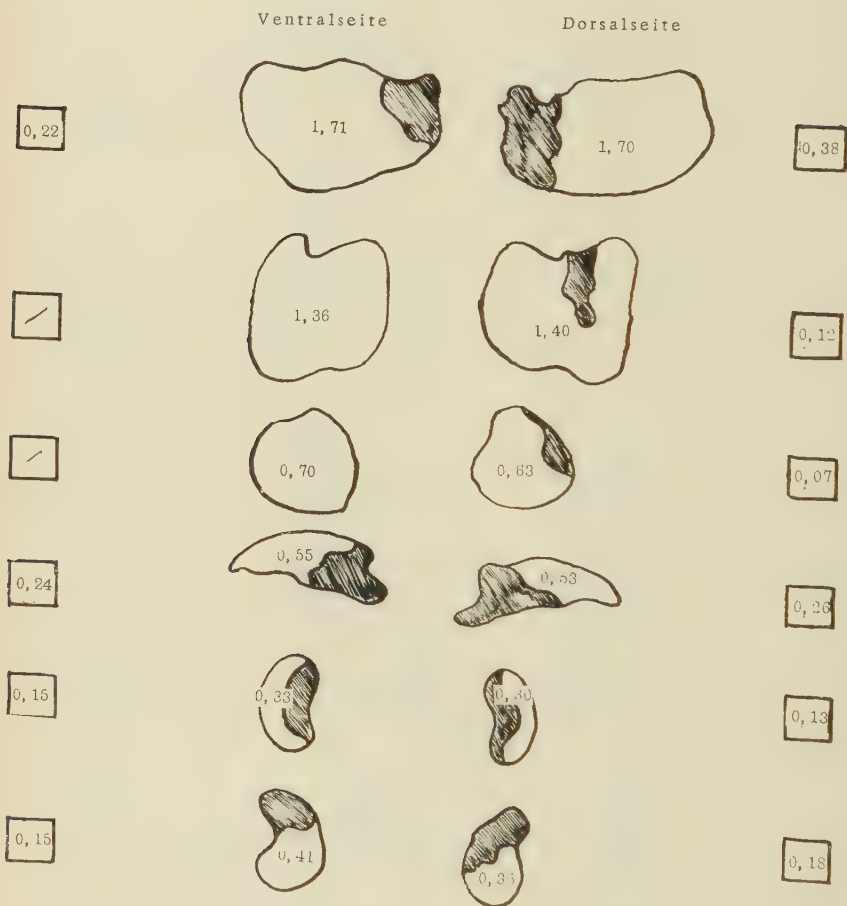
Nekrosefläche = 27,7 % der Gesamtoberfläche

Zeichenerklärung: wie Abb. 2

Abbildung 7

Hepatogramm des Tieres Nr. 9

der Versuchsserie VI mit DNS-Hydrolysat aus Rattenleber



Nekrosefläche = 19,1 % der Gesamtoberfläche

Zeichenerklärung: wie Abb. 2

IV. ERGEBNISSE DER HAUPTVERSUCHE

Als Beispiel für die Auswertung der Hepatogramme ist von jeder Versuchsserie eine Abbildung wiedergegeben (Abb. 2-7).

Im einzelnen ist zu den Versuchsgruppen folgendes zu sagen:

Gruppe I: Von den Kontrolltieren, denen 1 ml physiologische NaCl-Lösung appliziert worden war, überlebten 13 Tiere. Ein Tier wurde 4 Stunden, ein weiteres 46 Stunden nach der Allylalkoholintoxikation tot aufgefunden. Bei dem nach 4 Stunden verendet aufgefundenen Tier erschien die Leber diffus geschädigt. Deutlich abgegrenzte Nekrosefelder fanden sich nicht. Die Milz war auffallend groß, der Magen prall mit einer hämorrhagischen Flüssigkeit gefüllt. Anzeichen für eine Trachea- oder Oesophagusperforation konnten nicht gefunden werden. Die Lebern der überlebenden Tiere hatte alle gut demarkierte, teils rötliche, teils grauweiße Schädigungsfelder. Bei einem Tier war ein Processus papillaris gedoppelt. Die Durchschnittsfläche der Nekrosefelder betrug 34,6% der Gesamtleberoberfläche.

Gruppe II: Von den mit DNS aus Kalbsleber behandelten 15 Tieren überlebten 12, 3 Tiere wurden am Tage nach der Vergiftung morgens 8 Uhr tot aufgefunden. Die 3 Tiere boten bei der Eröffnung der Bauchhöhle den gleichen Befund. Die Lebern waren diffus geschwollen und von auffallend weicher Konsistenz. Die Milzen waren sehr groß, die Mägen waren prall gefüllt. Bei ihrer Eröffnung entleerte sich eine schwarzrote Flüssigkeit.

Von den Tieren, die 46 Stunden nach der Intoxikation überlebt hatten und dann getötet worden waren, zeigte ein Tier makroskopisch gar keine Lebernekrose, aber einen sehr stark ausgeprägten Ikterus. Die restlichen 11 Tiere zeigten gut abgegrenzte weißliche und rote nekrotische Areale an der Leberoberfläche. 3 von ihnen hatten einen deutlichen Ikterus. Bei 3 Tieren fand sich im Lobus accessorius dexter eine kleine Zyste, aus der sich beim Eröffnen eine farblose, klare Flüssigkeit entleerte. Ihr Durchmesser betrug etwa 2 mm. Die Durchschnittsrate der nekrotisch veränderten Leberareale lag mit 26,7% deutlich unter dem Kontrollwert von 34,6%. Eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht.

Gruppe III: Von den mit Hydrolysat aus Kalbsleber vorbehandelten Tieren wurden 3 vier Stunden nach der Vergiftung tot aufgefunden. Ein Tier hatte schon sehr gut demarkierte Lebernekrosen. Außerdem war die ganze Leber von auffallend weicher Konsistenz. Die Milz war vergrößert, der Magen prall mit einer hämorrhagischen Flüssigkeit gefüllt, die stark nach Allylalkohol roch. Eine Trachea- oder Oesophagusperforation konnte nicht nach-

gewiesen werden. Die auffallend gut demarktierten Nekroseherde legten bei dem kurzen zeitlichen Abstand zwischen Intoxikation und Exitus die Vermutung nahe, daß die Nekroseareale schon vor der Intoxikation bestanden haben. Bei den beiden anderen Tieren fand sich in der Bauchhöhle etwas hämorrhagische Flüssigkeit. Die Leber war diffus geschädigt und von weicher Konsistenz, die Milz stark vergrößert. Die Nieren waren schwarzrot, der Darm schmutzig braun verfärbt. Eine Trachea- oder Oesophagusperforation war nicht feststellbar.

Die 12 überlebenden Tiere zeigten gut abgegrenzte graue und rote nekrotische Bezirke. Die Nekrosedurchschnittsratelag mit 35,7% sogar etwas über der Kontrolle.

Gruppe IV: Von den mit Rattenleber-DNS behandelten Tieren wurde eines nach 4 Stunden tot aufgefunden. Die Milz war vergrößert, der Magen prall mit einer schwarzroten, nach Allylkohol riechenden Flüssigkeit gefüllt. Von den 14 überlebenden Tieren hatten zwei einen geringgradigen Ikterus. Die Lebern der Tiere zeigten rote Nekroseherde, die gut demarktiert waren. Nur ein Tier hatte einen schmutzig weißen nekrotischen Bezirk im Lobus dexter. Bei einem Tier fanden sich vier Processus papillares, während der Lobus caudatus auffallend klein war. Ein weiteres Tier hatte eine kleine Zyste am Lobus papillaris. Beim Eröffnen desselben entleerte sich klare seröse Flüssigkeit. Eine Leber wurde beim Töten des Tieres so rupturiert, daß sie nicht mehr ausgewertet werden konnte. Mit einer durchschnittlichen Nekroserate von 20,4% hatte diese Gruppe eine gute Signifikanz gegenüber der Kontrolle von 34,6%.

Gruppe V: Kontrolle II mit physiologischer NaCl-Lösung: Da die Toxizität des Allylkohols bei längerer Lagerung abnimmt und zwischen den oben bereits aufgeführten Kollektiven und der Austestung des Hydrolysats aus Rattenleber-DNS ein Zeitraum von mehreren Wochen lag, wurde zu diesem Versuch eine weitere Kontrolle mit frisch bezogenem Allylkohol angesetzt.

Ein Tier von diesem Kollektiv wurde 4 Stunden nach der Allylintoxikation tot aufgefunden. Die Leber war auffallend weich und diffus geschädigt, die Milz vergrößert, die Nieren schwärzlich verfärbt, der Magen war mit einer hämorrhagischen Flüssigkeit angefüllt. Bei der Eröffnung des Magens roch sie nach Allylkohol. Ein weiteres Tier wurde am Tage nach der Vergiftung morgens 7 Uhr verendet aufgefunden. Da es von den anderen Tieren schon sehr stark angefressen war, konnte ein Sektionsbefund nicht mehr erhoben werden.

Die Tiere, die 46 Stunden nach der Vergiftung noch lebten, zeigten gut abgegrenzte, weißgraue und rote Schädigungsfelder. Ein Ikterus bestand bei keinem. Die Mittlere Nekroserate betrug bezogen auf die gesamte Leberoberfläche 25,0%.

Tabelle 1.

Nekroseflächen in Prozent der Gesamtoberfläche

Iter No.	Konz. H ₂ O ₂ in 9% Lösung	L. DNS aus Kältsieber	in DNS-Hydrolysat aus Kältsieber	in DNS-Hydrolysat aus Kältsieber	L. DNS aus Patientenblut	L. DNS-Hydrolysat in 9% H ₂ O ₂ -Lösung	in DNS-Hydrolysat aus Kältsieber
1	22,0	0,0	15,4	0,0	11,9	0,0	0,0
2	22,2	11,7	30,9	10,5	12,3	0,0	0,0
3	25,1	15,8	31,9	13,5	13,3	2,0(1)	2,0(1)
4	27,8	18,1	32,9	14,1	13,9	11,3	11,3
5	30,8	28,3	32,3	15,5	16,9	11,6	11,6
6	32,8	29,6	37,7	20,8	21,6	15,6	15,6
7	35,4	29,7	38,2	21,5	23,4	15,8	15,8
8	35,6	35,6	38,6	21,8	27,7	18,4	18,4
9	36,3	37,6	39,3	23,6	29,9	19,1	19,1
10	36,3	37,7	41,3	23,9	31,0	23,9	23,9
11	44,5	38,0	43,5	32,2	33,3	28,0	28,0
12	46,5	39,0	46,8	33,3	34,2	29,4	29,4
13	55,4	+	+	33,9	55,5	31,0	31,0
14	+	+	+	+	+	38,0	38,0
15	+	+	+	+	+	40,0	40,0
$\bar{X}$	34,6	26,7	35,7	20,4	25,0	19,0	19,0

Probeklausur

a

Mittlere Nervenzell mit Streuung

Problemlösungen	Vorbereitung 2. Gruppenmitglieder, Verteilungsskizzen					Nachbereitung 2. Gruppenmitglieder, Verteilungsskizzen				
	n	$\bar{x}$	$\pm s.d.$	n	$\bar{x}$	$\pm s.d.$				
I. physiolog. Zell-Lösung = Kontrollzelle I	13	34,6	9,7	12	32,8	7,9				
II. Kontrollzelle II DNS	12	26,7	12,6	11	29,2	9,8				
III. Kontrollzelle III DNS-Hydroz.	12	35,7	8,7	11	37,5	5,2				
IV. Kontrollzelle IV DNS	13	20,4	9,7	12	22,0	7,9				
V. physiolog. Zell-Lösung = Kontrollzelle V	13	25,0	30,8							
VI. Kontrollzelle VI DNS-Hydroz.	15	19,0	14,0							

b

Statistische

Berechnung

Statistische	Ungleichungen		
KI: Kontrollzelle I DNS	p_{per} Signif. wird abgelesen	p_{max} Signif. abgelesen	
KII: Kontrollzelle II DNS-Hydroz.	$> 0,05$	—	
KIII: Kontrollzelle III DNS-Hydroz.	—	$> 0,05$	
KIV: Kontrollzelle IV DNS-Hydroz.	—	$< 0,01 (0,001)$	
KV: Kontrollzelle V DNS-Hydroz.	$> 0,05$	—	

Gruppe VI: Die 15 mit Rattenleber-DNS-Hydrolysat behandelten Tiere überlebten alle die 46 Stunden bis zur Tötung. Zwei Lebern wiesen überhaupt keine Schädigungsherde auf. Eine Leber war mit 2% der Gesamtoberfläche minimal geschädigt. Bei 11 Tieren hatten die Lebern sehr gut demarkierte weißgraue und rote Nekroseareale. Eine Leber zeigte schlecht abgrenzbare, in Stippchen angeordnete Nekroseherde, deren Ausdehnung bei der Zeichnung nur grob abgeschätzt werden konnte. Mit einer durchschnittlichen Nekroserate von 19,0% lag die Schädigungsfläche deutlich unter der Kontrolle mit 25,0%. Die statistische Auswertung ergab allerdings keine Signifikanz.

Aus Tabelle 1 und 2 ist zu ersehen, daß bei allen Gruppen Tiere eingingen. Darüber hinaus wurde gelegentlich auch beobachtet, daß bei einzelnen Tieren keine Schädigungsfelder vorlagen. Diese Erscheinung ist bei dieser Methode bekannt, weist also besonders auf die zu erwartende große Streubreite hin. Unter diesem Gesichtspunkt sind auch die in Tabelle 2 abgegebenen statistischen Berechnungen zu diskutieren.

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß bei zwei Vergleichen das Chauvenet'sche Kriterium anwendbar war. Eine statistisch beweisbare Abnahme der mittleren Nekroserate wurde nur bei Vorbehandlung mit der homologen Rattenleber-DNS ermittelt. In diesem Falle war die Wahrscheinlichkeit für ein Wiedereintreffen desselben Mittelwertsunterschiedes zwischen Kontrolle und Versuch größer als 99,9%. Der Vergleich zwischen Kontrolle und Vorbehandlung mit einem alkalischen Hydrolysat der DNS aus Rattenleber ergab, daß zwar bei der Versuchsserie die mittlere Nekroserate kleiner war als bei der entsprechenden Kontrolle, daß aber diese Differenz im statistischen Sinne nicht beweiskräftig war. Im wesentlichen dürfte dies auf die erhebliche Streuung des Mittelwertes der Kontrolle zurückzuführen sein. In Verbindung mit dem anderen Versuch dürfte auch hier die Abnahme der mittleren Nekroserate deutlich sein.

Andererseits ist bei Verwendung von Kalbsleber-DNS eine gewisse Verringerung der Nekroserate zu beobachten, jedoch ist diese keineswegs ausgeprägt. Deswegen ist die Nicht-Signifikanz im statistischen Sinne verständlich.

Versuch über eine Beeinflussung des O_2 -Verbrauchs

Die mit den vier Präparationen beobachteten Veränderungen im O_2 -Verbrauch von Leberhomogenaten sind in Abb. 8-10 wiedergegeben. Aus Abbildungen 8-10 ist zu entnehmen, daß die selbst hergestellten Testlösungen in allen Fällen eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber den Kon-

trollen verursachen. Dies ist nicht der Fall bei Verwendung des DNS-Na (Schuchardt, München). Die einzelnen Ansätze mit den selbst hergestellten DNS-Präparationen ergaben ein sehr ähnliches, wenn nicht praktisch gleiches Bild. Allerdings ist hinzuzufügen, daß in einem Fall die Atmungskurve schon etwas vor Zugabe der Testlösung gegenüber der Kontrolle abwich.

Da die einzelnen Kurvenbündel bei demselben Ansatz ziemlich gleich lagen, war eine Mittelwertsbildung zu einem bestimmten Zeitpunkt des Versuchs erlaubt. Dadurch sind die Vergleiche zwischen Versuch und Kontrolle leichter möglich. Eine Übersicht über diese Auswertung ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Aus Tabelle 3 wird auch zahlenmäßig der oben wiedergegebene Befund deutlich.

V. DISKUSSION

Die Versuche ergaben, daß der Allylkoholschaden an der Rattenleber durch Gabe von DNS-Präparaten vor der Intoxikation reduziert wird. In statistisch signifikanter Weise war dies der Fall bei DNS aus Rattenleber. Der Sauerstoffverbrauch von Leberhomogenaten wurde durch Zugabe von DNS-Testlösungen erhöht.

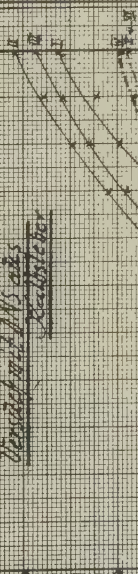
Es ist auffallend, daß alle DNS-Präparationen eine Verringerung der Nekrose-rate bewirkten. Eine Ausnahme bildete das DNS-Hydrolysat aus Kalbsleber. Auffallend ist, wenn auch in statistischem Sinne nicht immer beweisend, daß die DNS-Präparationen aus arteigener Leber einen besseren Effekt hatten als die aus artfremder Leber.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung des O_2 -Verbrauchs waren sehr einheitlich und ergaben bei denselben Ansätzen mit denselben Lösungen dasselbe Resultat mit einer nur engen Streubreite. Auffallend ist hierbei, daß die käufliche DNS keinen Effekt zeigte. Während die Resultate der Tierversuche gegebenenfalls mit den Befunden anderer Autoren (Eger 25, Stille und Wachter 85, Forbes und Mitarbeiter 38,39, Schwietzer 81 u.a.) erklärt werden können, deutet der negative Befund bei der käuflichen DNS im Warburgapparat darauf hin, daß möglicherweise die Wirkung der DNS auch noch durch andere Faktoren bedingt ist als nur durch die Purine und Pyrimidine der DNS.

Abb. 8

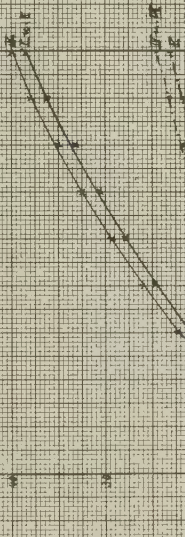
$\text{mm}^2 \cdot \text{cm}^2$

Versuch mit MS als
Reinbleib



$\text{mm}^2 \cdot \text{cm}^2$

Versuch mit MS aus
Kohlensäure
aufschäumen des Rohprodukts



Reinbleib

Versuch 1, 2, 3, 4 (s. a.)
Kontrolle 1, 2, 3, 4 (s. a.)

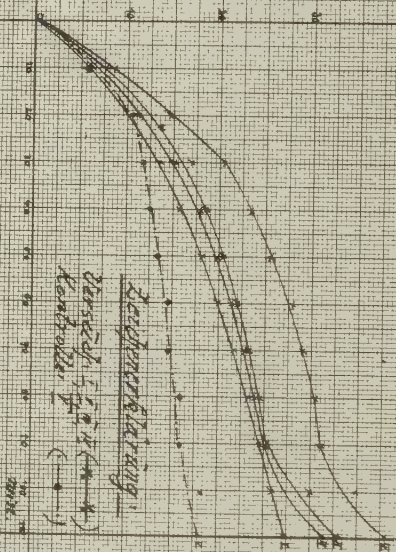
Reinbleib

Versuch 1, 2, 3 (s. a.)
Kontrolle 1, 2, 3 (s. a.)

9889

mm
u₂

Bersiedel mit NIS aus's
Rechenplan



mm
u₂

Bersiedel mit NIS aus's
Rechenplan

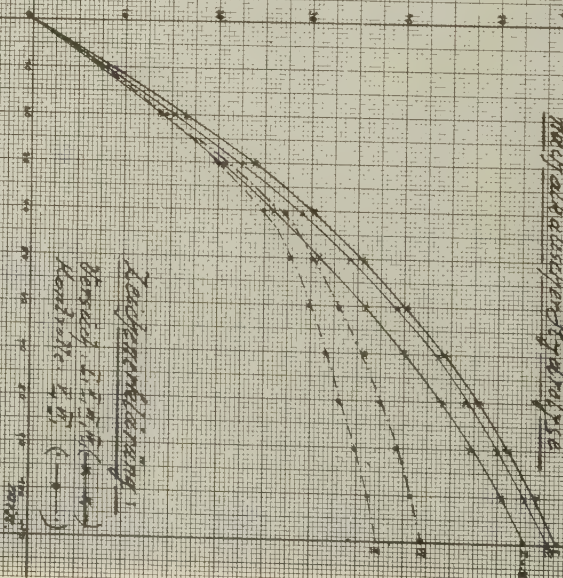
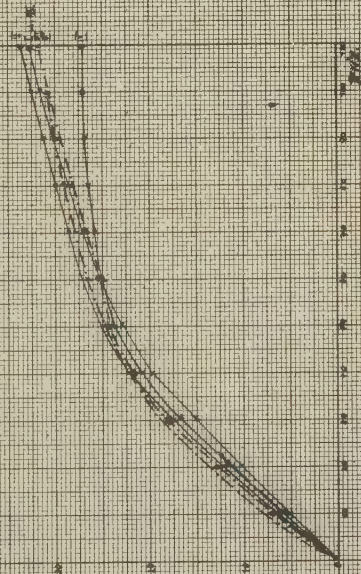


Abb. 10

$\frac{m}{m_0}$

Versuch mit DMS - Meßstreifen
(Schnurart Hindernis)



Zeichenerklärung:

Versuch L.E.D. (x x)

Kontrolle L.E. (—+—)

Ergebnisse der Atmungsversuche

Tabelle 3.

<u>Testsubstanz</u>	<u>2) Vorwärmung der Katalysator mit nach 30 Min</u>		<u>3) Vorwärmung der Katalysator mit nach 30 Min</u>		<u>4) Vorwärmung der Katalysator mit nach 30 Min</u>		<u>Differenz der Mittelwerte</u>		<u>Differenz der Mittelwerte</u>		<u>Differenz der Mittelwerte</u>	
	<u>Eingeleverte</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Eingeleverte</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Eingeleverte</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>D.</u>	<u>Eingeleverte</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>D.</u>	<u>Eingeleverte</u>	<u>Mittelwert</u>
<u>A) Kohlenstoff-DNS</u>	46,4 45,9 46,3	46,2	50,1 57,8 52,8	52,9	49,0 49,3 49,8	49,7	6,2	50,0 49,3 49,8	49,7	58,6 67,0 59,0	59,86	9,16
											71,45	78,4
<u>B) Kohlenstoff-DNS-Hydrox.</u>	24,5 23,4 24,5	24,13	38,4 37,7 40,4	38,85	—	—	—	—	—	—	67,0	—
<u>C) Kohlenstoff-DNS</u>	—	—	24,4 25,0 24,1	26,15	—	—	—	—	—	—	—	—
	76,0	76,0	37,3	10,43	—	—	—	—	—	—	65,0	79,2
<u>D) Kohlenstoff-DNS-Hydrox.</u>	35,0 39,3	37,15	47,3 54,7 49,4	48,9	34,2 42,0	38,7	11,35	53,0 56,9 53,7	54,65	76,55	37,5	49,42
<u>E) Kohlenstoff-DNS-Hydrox.</u>	29,7 30,2	29,95	39,7 37,2 29,9	29,5	32,2 32,2	32,2	—	33,7 33,7 32,4	34,5	—	—	—

VI. ZUSAMMENFASSUNG

DNS-Präparationen aus arteigenen und artfremden Lebern wurden auf ihre Beeinflussung der Atmung von Gewebshomogenaten untersucht. Im Gegensatz zu einem Na-Salz der DNS (Schuchardt, München) hatten alle übrigen Präparationen einen stimulierenden Effekt. Die Verabreichung der Testpräparationen vor einer Intoxikation mit Allylalkohol führte zu einer Reduktion der Nekrosefelder an Rattenlebern. Dabei war die Wirkung von DNS aus Rattenlebern statistisch beweisend.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson, R. E. and Tanturi, C. A.
Identification of the toxin of clostridium organisms in experimental intestinal obstruction,
Arch. Surg. 60, 143 (1950)
2. Arthaud et Butte
Action de la ligature de l'artère hépatique sur la fonction glycogénique du foie,
Arch. de phys. T 11 (1890), (zit. nach Haberer 45)
3. Asp
Berichte über die Verhandlungen d. königl. sächs. Gesellschaft d. Wissenschaften zu Leipzig,
Math. physik. Klasse Bd. 25 (1873), (zit. nach Haberer 45)
4. Aterman, K.
Some local factors in the restoration of the rat's liver after partial hepatectomy,
Arch. of Path. 53, 197 u. 209 (1952)
5. Betz, W.
Über den Blutstrom in der Leber, insbesondere in der Leberarterie,
Sitzungsberichte d. math.-naturwissenschaftlichen Klasse d. kais. Akad. d. Wissenschaften Wien 46, 238 (1863)
6. Blaich, W. u. Ehring, F.
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Penicillins. Beobachtungen an den Hautcapillaren während der Penicillinbehandlung,
Arch. f. Dermat. u. Syph. 188, 676 (1950)
7. Blaich, W. u. Tüshaus, B.
Kolloidosmotische Bestimmungen als Maß für den capillarerweiternden Effekt des Penicillins,
Arch. f. Dermat. u. Syph. 188, 683 (1950)
8. Bock, K. u. Hoffmann, F. A.
Experimentalstudien über Diabetes,
Berlin 1874
9. Bollmann, J. L.
The influence of diet on the production of ascites,
Arch. Path. 6, 162 (1928)
10. Brügel, H. R.
Probleme der portalen Hypertension,
Dtsch. med. Wschr. 78, 711, 747 (1953)

11. Bücherl, Z. u. Düben, W.
Experimentelle Untersuchungen über O₂-Sättigung und Druck in der Vena portae nach Ligatur der Arteria hepatica,
Langenbecks Arch.klin.Chir. 278, 239 (1954)
12. Butt, H. R.
Ligation of hepatic and splenic arteries,
Arch.Internal Medicine 90, 1 (1952)
13. Chargaff, E. and Davidson, J. N.
The nucleic acids, chemistry and biology,
Acad.Press Inc., Publishers New York, N. Y. 1955
14. Chargaff, E. and Zamenhof, S.
The isolation of highly polymerized desoxypentosenucleic acid from yeast cells,
J. Biol. Chem. 173, 327 (1948)
15. Christensen, B. G. and Jacobsen, E.
Studies on liver regeneration,
Acta Med. Scand. (Stockholm) 136. Suppl. 234, 103 (1949)
16. Cohnheim, M. u. Litten, J.
Über Zirkulationsstörungen in der Leber,
Arch.f.path. Anatomie und Physiologie 67, 153 (1876)
17. Daniel, P. M., Richard, M. M. L. and Reynell, P. C.
The portal circulation in rats with liver cell damage,
J. Path. Bact. 64, 61 (1952)
18. Davis, L., Tanturi, C. A. and Tarkington, J.
The effect of reduced blood flow to the liver in renal hypertension,
Surg. Gynec. & Obstr. 89, 360 (1949)
19. Drochmans, P.
Etude cyto-chimique des Variations de nucléoprotéines hépatiques au cours de la régénération et de l'autolyse,
Arch. de Biol. 61, 475 (1950)
20. Eger, W.
Über Lebernekrosen und ihre Beeinflussung durch Penicillin,
Ärztl.Forschung 8, 517 (1954)
21. Eger, W.
Das Verhalten der Phosphoamidase in der Leber bei Tetrachlorkohlenstoff- und Allylalkoholvergiftung,
Virch. Arch. 325, 648 (1954)
22. Eger, W.
Beiträge zur experimentellen Lebernekrose, zu ihrer Entstehung und

- ihrer Verhütung,
Acta hepatologica 3. Jhg. 1955, Heft 3/4, 1/57
23. Eger, W.
Zur Frage einer Leberschädigung vom Magen-Darmkanal her,
Zentralblatt f. Allgemeine path. Anatomie 93, 267 (1955)
24. Eger, W.
Weitere Untersuchungen über nekrotrope Substanzen als Leberschutz-
faktoren,
Virch. Arch. 328, 536 (1956)
25. Eger, W.
Zur Frage der neuzeitlichen Lebertherapie auf Grund neuer experimen-
teller Untersuchungen,
Dtsch. med. Wschr. 81, 598 (1956)
26. Ehrhardt, O.
Über Intubation bei narbigen Stenosen und bei erschwerem Décanule-
ment,
Verhdlg. d. dtsh. Gesellschaft f. Chir. 32, 449 (1903)
27. Elias, M. H. u. Hoffbauer, F. W.
Liver injury,
Josian Macy, Jr. Foundation New York, S. 111 (1953)
28. Ellis, J. C. and Dragstedt, L. R.
Liver autolysis in vivo,
Brit. J. Surg. 20, 566 (1933)
29. Elze, W. C.
Cause of survival of dogs without a hepatic artery,
Arch. Surg. 65, 684 (1952)
30. Emmrich, R. u. Petzold, H.
Über die Wirkung "lipotroper" Stoffe auf die Regeneration der Rattenleber,
Arch. exper. Path. u. Pharmak. 214, 333 (1952)
31. Emmrich, R. u. Petzold, H.
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung durch TB I,
Zschr. f. inn. Med. 7, 625 (1952)
32. Eppinger, H.
Die seröse Entzündung,
Springer - Wien 1935
33. Eppinger, H.
Die Permeabilitätspathologie,
Springer - Wien 1949

34. Ershoff, B. H.
Conditioning factors in nutritional disease,
Physiol. Rev. 28, 107 (1948)
35. Fishback, F. C.
A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal,
Arch. of Path. 7, 955 (1929)
36. Fitts, W. T., Scott, R. and Mackie, J. A.
Antibiotics in the prevention of death following ligation of the hepatic artery in dogs,
Surg. (St. Louis) 28, 458 (1950)
37. Fleckenstein, A.
Beitrag zum Mechanismus der experimentellen serösen Entzündung durch Allylformiat,
Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 203, 151 (1944)
38. Forbes, J. C. and McConnel, J. S.
Cristallization of liver fraction protecting against necrosis from carbon tetrachloride or chloroform administration,
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 36, 359 (1937)
39. Forbes, J. C., Neale, R. C. a. Scherer, J. H.
A liver preparation protecting against necrosis from chloroform or carbon tetrachloride administration,
J. of Pharmac. 58, 402 (1936)
40. Fraser, D., Rappaport, A. M., Vuylstake, C. A. and Colwell, A. R. Jr.
Effects of the ligation of the hepatic artery in dogs,
Surg. (St. Louis) 30, 624 (1951)
41. Glynn, L. E., Himsworth, H. P. and Neuberger, A.
Pathological status due to deficiency of the sulfur-containing amino-acids,
Brit. J. Exper. Path. 26, 326 (1945)
42. Grindley, J. H., Mann, F. C. and Bollmann, J. L.
Effect of occlusion of the arterial blood supply to the normal liver,
Arch. Surg. 62, 806 (1951)
43. György, P.
Zur Frage der experimentellen Leberschädigung,
Med. Wschr. 16, 515 (1952)
44. György, P. and Goldblatt, H.
Further observation on the production and prevention of dietary hepatic injury in rats,
J. Exper. Med. 89, 245 (1949)

45. Haberer, H.
Experimentelle Unterbindung der Leberarterie,
Arch.klin.Chir. 78, 557 (1906)
46. Hahn, M., Massen, O., Nencki, M. u. Pawlow, J.
Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und
ihre Folgen für den Organismus,
Arch.f.exp.Path.u.Pharmak. 32, 161 (1893)
47. Hamperl, H.
Über eigentümliche kreislaufbedingte Leberveränderungen (anämische
Flecke, Fettinfarkt, granuläre Verfettung),
Schweiz.Z.Path.u.Bakt. 13, 65 (1950)
48. Hamperl, H.
Blutkreislauf und Lokalisation krankhafter Veränderungen in der Leber,
Klin.Wschr. 30, 154 (1952)
49. Heller, L. u. Krause, J.
Zur Frage der Leberschädigung durch Überdosierung von Methionin,
Klin.Wschr. 29, 675 (1951)
50. Higgins, G. M. and Anderson, R. M.
Experimental pathology of the liver,
Restoration of the liver of the white rat following surgical removal,
Arch.of Path. 12, 186 (1931)
51. Janson, C.
Die Leberveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica,
Ziegler's Beitrag zur path. Anatomie u. zur allgemeinen Pathologie 17,
505 (1895)
52. Kettler, L. H.
Untersuchungen über die Genese von Lebernekrosen auf Grund experimen-
teller Kreislaufstörungen,
Virch. Arch. 316, 525 (1949)
53. Kettler, L. H.
Parenchymschädigungen der Leber,
Ergeb.n.d.allg.Path.u.pathol. Anatomie 37, 1 (1954)
54. Knüsel, F.
Durch Nukleinsäure und deren Bausteine bedingte Wachstumsförderung
bei Milchsäurebakterien,
XX. Jahresversammlung d. Schweizer mikrobiol. Gesellschaft 17./18.
Juni 1961
55. Kottmeier, J.
Zur Kenntnis der Leber,
Würzburg 1857 (Inaugural-Dissertation)

56. Krogh, A.
The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation,
J. of Physiol. (Brit.) 52, 457 (1919)
57. Lang, K. u. Schoen, R.
Die Ernährung,
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
58. Lang, K. u. Siebert, G.
Aufarbeitung von Geweben und Zellen,
In Hoppe Seyler / Thierfelder, Handbuch der Physiologisch-Chemischen Analyse, Bd. II, 10. Auflage, S. 537 ff.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
59. Litten, M.
Berliner klin. Wschr. Bd. 19 (1890) (zit. nach Haberer 45)
60. Macleod, J. J. R. and Pearce, R. G.
The outflow of blood from the liver as affected by variations in the condition of the portal vein and hepatic artery,
Amer. J. of Physiol. 35, 87 (1914)
61. Mallet-Guy, P., Devic, G., Gangolphe, M., Feroldi, J. et Grangeon, M.
Etude expérimentale de l'interruption brusque du courant portal,
Lyon. Chir. 45, 929 (1950)
62. Mallet-Guy, P., Feroldi, J., Devic, G., Gangolphe, M. et Almasque Dedeu, R.
Etude expérimentale des ligatures de l'artère hépatique et veine porte,
Lyon. Chir. 47, 155 (1952)
63. Mann, F. C.
The circulation of the liver,
Quarterly Bulletin Indianapolis University Medical Center 4, 43 (1942)
64. Mark, H. u. Wacek, A. von
Über den molekularen Aufbau der Eiweißstoffe,
Anhang in Eppinger "Die seröse Entzündung", Wien 1935
65. Markowitz, J., Rappaport, A. and Scott, A. C.
The function of the hepatic artery in the dog,
Amer. J. Digest. Dis. 16, 344 (1949)
66. Meister, C. von
Recreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leberlappen,
Beitr. zur pathol. Anatomie 15, 1 (1894)

67. Naegeli, T. u. Meythaler, F.
Untersuchungen über arteriovenöse Gefäßanastomosen der Lebergefäße,
Dtsch. Chir. 240, 88 (1933)
68. Narath, A.
Über die Entstehung der anämischen Lebernekrosen nach Unterbindung
der Arteria hepatica und ihre Verhütung durch arterio-portale Anastomose,
Dtsch. Chir. 135, 305 (1906)
69. Novikoff, A. and Potter, B.
Biochemical studies on regenerating liver,
J. of Biol. Chem. 173, 223 (1948)
70. Orechowitsch, W. N.
Über die Regeneration der Leber bei Vögeln,
Virch. Arch. 297, 480 (1936)
71. Petri, E.
Pathol. Anatomie und Histologie der Vergiftungen,
In Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie, Bd. X, Springer-Berlin 1930
72. Petzold, H.
Die Einwirkung des "Lipocaiic Factors" auf einige Gewebsenzyme der
Rattenleber vor und nach partieller Hepatektomie,
Wissenschaftl. Beiblatt zur Materia Medica Nordmark Nr.33, Oktober 1958
73. Pfuhl, W.
Die mitotischen Teilungen der Leberzellen in Zusammenhang mit den
allgemeinen Fragen über Mitose und Amitose,
Zschr.f. Anatomie 109, 99 (1938)
74. Ponfick, E.
Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber,
Virch. Arch. 118, 209 (1889)
119, 193 (1890)
138, 81 (1895)
75. Rosso, C. u. Ardy, C.
Sulla "rigenerazione" del fegato dopo epatectomia parziale,
Arch. Edoardo Maragliana Pat.clin. 5, 1081 (1950)
76. Schilling, J. A., McKee, F. W. and Wilt, W.
Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses,
Surg. Gyn. & Obstr. 90, 473 (1950)
77. Schuhmacher, H. H.
Experimentelle Untersuchungen zur Kreislaufoptik der Leber,
Verhdlg.d. Dtsch. Path. Gesellschaft Marburg 1954, 329

78. Schwarz, K.
Über einen tödlichen ernährungsbedingten Leberschaden und das Vorkommen von Leberschutzstoffen,
Zschr.phys.Chem. 281, 101 (1944)
79. Schwarz, K.
Production of dietary necrotic liver degeneration using American Torula yeast Proc.,
Soc.Exper.Biol.Med. 77, 818 (1951)
80. Schwiegh, H.
Untersuchungen über die Leberdurchblutung und den Pfortaderkreislauf,
Arch.f.exper.Path.u.Pharmak. 168, 693 (1932)
81. Schwietzer, C. H.
Die Bedeutung der Purinkörper für die Lebertherapie,
Verhdlg.d.Dtsch.Gesellschaft f. inn.Medizin 1953, S.311
82. Siede, W.
Die neuzeitliche Behandlung der schweren Leberinsuffizienzen und des Leber-Koma,
Dtsch.med.Wschr. 80, 1467, 1494 (1955)
83. Simon de Metz
Expériences sur la sécrétion de la bile,
J. de Science et institutions médicales (1828)
84. Stille, G.
Zur antitoxischen Wirkung von Leberextrakten,
Arzneimittelforschung 3, 127 (1953)
85. Stille, G. u. Wachter, H. P.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Purine als Leberschutzfaktoren,
Zschr.f.exper.Med. 122, 199 (1953)
86. Stolnikow, J. J.
Die Stelle der vv. hepaticarum im Leber- und gesamten Kreislaufe,
Pflügers Arch. 28, 255 (1882)
87. Stowell, R. E.
Nucleic acids and cytologic changes in regenerating rat liver,
Arch.of Path. 46, 164 (1948)
88. Szego, C. H. and Roberts, S.
The influence of ovariectomy on the chemical composition of regenerating rat liver,
J. of Biol.Chem. 178, 827 (1949)

89. Tanturi, C. A., Swigart, L. L. and Canepa, J. F.
Prevention of death from experimental ligation of the liver (hepatic proper) branches of the hepatic artery,
Surg. Gyn. & Obstr. 91, 680 (1950)
90. Terbrüggen, A.
Das Problem der sogenannten degenerativen Prozesse in der pathol. Histologie,
Verhdl. d. Dtsch. Gesellschaft f. Path. 33, 37 (1950)
91. Terbrüggen, A.
Der Degenerationsbegriff in der Pathologie und Medizin,
Ärztl. Forschung 4, 517 (1950)
92. Terbrüggen, A. u. Deneke, H.
Experimenteller Beitrag zum Problem des Kollapses und der serösen Entzündung mit besonderer Berücksichtigung der Leber,
Beitr. path. Anatomie 109, 491 (1947)
93. Tischner, R.
Vergleichende Untersuchung zur Pathologie der Leber nach Experimenten am Kaninchen: Unterbinde der Arteria hepatica, des Ductus choledochus und Phosphorintoxikation,
Virch. Arch. 175, 90 (1904)
94. Ungar, J.
Penicillin in tissue exsudates after injection,
Lancet 258, 50 (1950)
95. Verzář, F.
Der Zusammenhang von Kohlehydrat- und Kaliumstoffwechsel und die Wirkung der Nebennierenrinde auf denselben,
Schweiz. med. Wschr. 71, 878 (1941)
96. Verzář, F. u. Somogyi, J. C.
Die Wirkung von Adrenalin auf Plasma-Kalium und Blutzucker,
Pflügers Arch. 245, 398 (1942)
97. Wachter, H. P. u. Stille, G.
Die Schutzwirkung eines Leberhydrolysates (Prohepar) auf den Arsenobenzolschaden von Leber und Niere,
Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 218, 355 (1953)
98. Warburg, O.
Der Stoffwechsel der Tumoren,
Springer-Verlag Berlin 1926
99. Wohlbach, S. B. and Saiki, T.
A new anaerobic spore-bearer in bacterium commonly present in the li-

ver of healthy dogs and believed to be responsible for many changes attributed to aseptic autolysis of liver tissue,

J. med. Res. 21, 267 (1909)

100. Woolley, D. W.

The position of streptogenin in the protein molecule,

J. Biol. Chem., Baltimore 171, 443 (1947)



LEBENS LAUF

Am 21. April 1935 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr.med. Walther Pfeifer und seiner Ehefrau, der Augenärztin Dr.med. Mathilde Pfeifer, in Eger, Sudetenland geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Asch. Dort besuchte ich von 1941-1945 die Grundschule. Nach der Vertreibung aus dem Sudetenland durch die Tschechen kam ich im Oktober 1946 nach Hadamar im Kreis Limburg. In Hadamar besuchte ich das staatliche humanistische Gymnasium. Am 2. März 1956 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab. Im Mai 1956 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt das Medizinstudium. Am 28. September 1958 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1959 studierte ich an der Maximilian-Universität in München. Seit dem Wintersemester 1959/60 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und beabsichtige, hier das medizinische Staatsexamen abzulegen.



